

TOTALSYNTHESEN BIOLOGISCH AKTIVER NATURSTOFFE
VOM α -PYRON- UND BUTENOLID-TYP

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Joachim Witzke
aus Altheim

1981

TOTALSYNTHESEN BIOLOGISCH AKTIVER NATURSTOFFE
VOM α -PYRON- UND BUTENOLID-TYP

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Joachim Witzke
aus Altheim

1981

Dekan: Prof.Dr.K.H.Bauer
Leiter der Arbeit: Prof.Dr.H.Achenbach
Referent: Prof.Dr.H.Achenbach
Korreferent: Prof.Dr.K.Friedrich

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses: 17.Dez.1981

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

H.Achenbach und J.Witzke, Tetrahedron Lett. 1579 (1979)

H.Achenbach und J.Witzke, Z.Naturforsch. 35b, 1459 (1980)



Dem Leiter dieser Arbeit, meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof.Dr.H.Achenbach

danke ich für seine Unterstützung, seine zahlreichen wertvollen Ratschläge und sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Herrn Dr.D.Hunkler danke ich für Kernresonanzspektren und seine Hilfsbereitschaft bei der Lösung spektroskopischer Probleme.

Ferner danke ich Herrn Dr.J.Wörth für die Anfertigung von Massenspektren und Anleitung zur Interpretation.

Für CD-Messungen bin ich Herrn Prof.Dr.G.Brockmann, Universität Bielefeld zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Frau Dr.H.Anke und Herrn Doz.Dr.H.Reichenbach für zahlreiche mikrobiologische Tests.

Mein Dank gilt ferner allen Kollegen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere danke ich Herrn Dipl.-Chem.H.Schwab für seine Ratschläge zur Hochdruckflüssigchromatographie, Herrn Dipl.-Chem. P.Schlesselmann und Herrn Dipl.-Chem.R.Waibel für zahlreiche anregende Diskussionen zu präparativen und spektroskopischen Fragen. Frau U.Wörth und Frau E.Fehrenbach bin ich für die Durchführung von Synthesen sehr dankbar. Ebenso gilt mein Dank Herrn cand.chem.G.Mischke und Herrn cand.chem.P.Kemper, die im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums wertvolle Hilfe leisteten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau für die überaus wertvolle Hilfe bei der maschinellen Niederschrift dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Allgemeine Aspekte	1
1.2. Natürlich vorkommende α -Pyrone und Kenntnisse zur biologischen Aktivität	2
1.3. Aufgabenstellung	10
2. ALLGEMEINER TEIL	11
2.1. Historische und neuere Synthesen von α -Pyronen	11
2.1.1. Synthesen von 2-Pyranonen	11
2.1.2. Synthesen von 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-onen	14
2.2. Bekannte Deoxygenierungsverfahren an 4-Hydroxy-2-pyranonen und 4-Hydroxy- 5.6-dihydro-2H-pyran-2-onen	20
2.3. Eigene Arbeiten zur Deoxygenierung von 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-onen ...	22
2.3.1. Methodenentwicklung	22
2.3.2. Synthese von Psilotin und 6-Epipsilotin .	24
2.3.3. Synthese von Umuravumbolid und Epiumuravumbolid	52
2.3.4. Deoxygenierung durch Reduktion von Campfersulfonaten	64
2.3.5. Ergebnisse und Diskussion	69

2.4.	Synthesen von 5.6-Dihydro-2H-pyran- 2-onen mit einer Sauerstoff-Funktion in 5-Position sowie von analogen ringkontrahierten 2(5H)-Furanonen	72
2.4.1	Aufbau aus nicht-chiralen Vorstufen	75
2.4.1.1.	Cyclisierung von 4.5-Dihydroxycarbon- säurederivaten	75
2.4.1.2.	Synthese des Piperolids	79
2.4.1.3.	Synthese von 7.8-Deoxy-7.8-dihydro- asperlin (<u>79</u>) durch Jodlaktonisierung ...	85
2.4.1.4.	Zusammenfassung und Ausblicke zum Aufbau 5-O-substituierter 5.6-Dihydro- α -pyrone aus nicht-chiralen Vorstufen	104
2.4.2.	Untersuchungen zum Aufbau des 5-Hydroxy- 5.6-dihydro-2H-pyran-2-on-Gerüsts aus chiralen Vorstufen	107
2.4.2.1.	Synthese des Dioxolans <u>93E</u> und Cycli- sierung zu <u>81a</u>	107
2.4.2.2.	Ergebnisse und Diskussion	134
2.5.	Ergebnisse mikrobiologischer Unter- suchungen	135
3.	EXPERIMENTELLER TEIL	139
3.1.	Geräte und Methoden	139

	Seite
3.2. Reduktive Deoxygenierung	143
3.2.1. Synthese von (+)-Goniothalamine (<u>6</u>)	143
3.2.2. Synthese von Psilotinine (<u>7</u>)	144
3.2.3. Glucosidierung von Psilotinine (<u>7</u>) und Trennung der Epimeren <u>22</u> und <u>23</u>	150
3.2.4. Synthese von Umuravumbolid und Epi- umuravumbolid (<u>30a</u>) und (<u>30b</u>)	155
3.2.5. Trennung der Epimeren <u>31a</u> und <u>31b</u>	163
3.2.6. Synthese von (+)-3.4-Dihydrogoniothalamine (<u>48</u>) über Campfersulfonat <u>46</u>	165
3.3. Synthese des Piperolids (<u>56</u>)	167
3.4. α -Pyrone durch Jodlaktonisierung	176
3.4.1. Synthese der 2(Z),5(E)-Octadiensäure <u>67</u> .	176
3.4.2. Cyclisierung zu den Jodlaktonen <u>68</u> und <u>69</u>	179
3.4.3. Schutzgruppenumwandlung <u>68</u> + <u>78</u> und re- duktive Dehalogenierung zu 7.8-Deoxy- 7.8-dihydroasperline (<u>79</u>)	181
3.5. Synthese cyclisierfähiger Vorstufen aus chiralen Vorläufern	184
3.5.1. Synthese von <u>93E</u> aus L(+)-Weinsäure	184
3.5.2. Cyclisierung von <u>93E</u> zu <u>81a</u>	193
4. ZUSAMMENFASSUNG	195
5. LITERATURVERZEICHNIS	200

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

absol.	absolut
Ac	Acetyl
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
DBN	1.5-Diazobicyclo[4.3.0]nonen-(5)
DBU	1.8-Diazobicyclo[5.4.0]undecen-(7)
DC	Dünnschichtchromatogramm, Dünnschichtchromatographie, dünn-schichtchromatographisch
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2.3-Dichlor-5.6-dicyan-1.4-benzochinon
DHP	3.4-Dihydro-2H-pyran
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
FD-MS	Felddesorptions-Massenspektrum
FT-NMR	Fourier-Transformations-Kernresonanzspektrum
GC	Gaschromatogramm, Gaschromatographie, gaschromatographisch
Glu	Glucose
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HPLC	Hochdruckflüssigchromatogramm, Hochdruckflüssigchromatographie, hochdruckflüssigchromatographisch
i.Vak.	im Vakuum
Konf.	Konfiguration
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m-CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
ME	Masseneinheit
MG	Molmasse
MS	Massenspektrum, Massenspektrometrie, massenspektrometrisch
MTM	Methylthiomethyl

NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
PCC	Pyridinchlorochromat
Ph oder $\emptyset$	Phenyl
präp.	präparativ
Py	Pyridin
RD	massenspektrometrischer Retro-Dien-Zerfall
R_f	Retentionsfaktor
T_D	Durchbruchstemperatur (GC)
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Toluolsulfonyl
t_R	Retentionszeit (GC, HPLC)

Weitere Abkürzungen erfolgen nach der "Anleitung zur Abfassung von Manuskripten für die CHEMISCHEN BERICHTE".

1. EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Aspekte

Der Gebrauch von Heilmitteln hat bei den Kulturvölkern schon im Altertum und Mittelalter eine wichtige Rolle zur Linderung und Heilung menschlicher Leiden gespielt. Verschiedene mineralische, pflanzliche und tierische Stoffe wurden nach empirischen Gesichtspunkten direkt am Menschen angewendet.

Zur Auffindung neuer Arzneistoffe werden heute unterschiedliche Wege eingeschlagen ¹⁾:

1. Isolierung und Synthese von Naturstoffen
2. Nachbildung oder Molekülmodifikation von Naturstoffen
oder bekannten biologisch aktiven Substanzen
3. Suche nach Antimetaboliten
4. Untersuchung von Arzneistoffmetaboliten
5. Auswertung von klinischen Zufallsbefunden
6. Biologische Prüfung nicht zielgerichtet synthetisierter
Stoffe
7. Untersuchungen von biochemischen Mechanismen.

Ausgangspunkt für die Isolierung biologisch aktiver Naturstoffe sind häufig Arzneipflanzen der Volksmedizin oder Kulturen von Mikroorganismen.

Eine der Hauptaufgaben der Arzneimittelchemie ist die Totalsynthese oder die Synthese von Partialstrukturen der isolierten Naturstoffe sowie Molekülveränderungen eines bekannten natürlichen oder synthetischen Wirkstoffes mit der Ziel der verbesserten Wirkungsqualität.

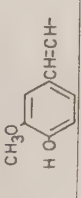
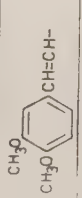
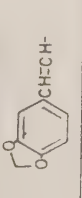
1.2 Natürlich vorkommende α -Pyrone und Kenntnisse zur biologischen Aktivität

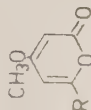
Ausgangspunkt für diese Arbeit waren die früher in unserem Arbeitskreis durchgeführten Untersuchungen am Rauschpfeffer (Piper methysticum Forst.)^{2,3,4)}, ein auf der Inselwelt des Süd-Pazifik verbreitetes Strauchgewächs aus der Gattung der Piperaceen. Von den Eingeborenen Ozeaniens wird die Wurzel dieser Pflanze zur Zubereitung eines berauschenden Getränkes (Kawa-Kawa) verwendet. Zahlreiche chemische⁵⁾ und pharmakologische⁶⁾ Untersuchungen haben gezeigt, daß die sedative und euphorisierende Wirkung des Kawa-Trankes durch den Gehalt an α -Pyronen zustandekommt.

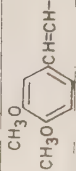
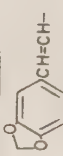
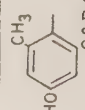
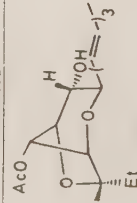
α -Pyrone sind in der Natur weit verbreitet und besitzen nicht selten interessante biologische Eigenschaften. So weisen zum Beispiel Nectriapyron⁷⁾, Aspyron⁸⁾ und Asperlin⁹⁾ antibiotische Eigenschaften auf, Pogoston¹⁰⁾ und Goniothalamine¹¹⁾ sind antifungisch aktiv. Psilotin¹²⁾ inhibiert als Gibberellin-Antagonist Pflanzenwuchs und -keimung, während Pestalotin als Gibberellin-Synergist wirkt.

Tab. 1 gibt einen Überblick über die in neuerer Zeit (ab etwa 1960) aufgefundenen natürlichen α -Pyrone. Berücksichtigt sind dabei die Grundgerüste 2H-Pyran-2-on und 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-on, nicht aber die α -Pyrone vom Cumarin-Typ.

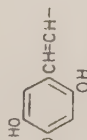
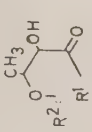
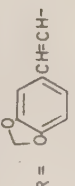
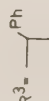
Die Literatur bis 1960 ist in einem Review⁵⁾ zusammengefaßt. Angaben zur Pharmakologie der Kawa-Pyrone siehe Lit..⁶⁾.

Substituent=	Name	Quelle	Bemerkungen a)
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$	Sibirinon	<u>Hymomyces semitranslucens</u> 13)	
$\text{PhCH}=\text{CH}-$	5,6-Dehydrogoniothalamin	<u>Aniba parviflora</u> 14) <u>A. cylindriflora</u> 15)	Syn 14)
		<u>Aniba cylindriflora</u> 15) <u>Aniba parviflora</u> 14)	
		<u>Aniba cylindriflora</u> 15)	Syn 14)
		<u>Aniba parviflora</u> 14) <u>A. cylindriflora</u> 15)	Syn 14)
$\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$		<u>Opuntia elatior</u> 16)	Syn 17)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CH}-$	PC-2	<u>Penicillium spec.</u> 18)	
$\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}=\text{CH}-$	LL-P880 f	<u>Penicillium spec.</u> 19)	
$\text{PhCH}=\text{CH}-$	5,6-Dehydrokawain	<u>Didymocarpus aurentiaca</u> 20) <u>Aniba mas</u> 15)	Syn 17)
$\text{PhCH}=\text{CH}-$	7,8-Epoxi-5,6-dehydrokawain	<u>Didymocarpus aurentiaca</u> 20)	
$\text{PhO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}-$	12-Noryangonin	<u>Acosmium subelegans</u> 21) <u>Anaphalis adnata</u> 22)	Syn 21)
$\text{PCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}-$	Yangonin	<u>Piper methyaticum</u> 23) <u>Ranunculus guelpaertensis</u> 25)	Syn 17, 24)

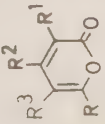
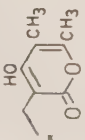


Substituent =	Name	Quelle	Bemerkungen a)
β -D-GluO-C ₆ H ₄ -CH=CH-	Panamin	<u>Sweetia panamensis</u> 26)	
	4-Methoxyparacotoin	<u>Aniba parviflora</u> 14) <u>Aniba mas</u> 15)	Syn 17)
CH_3O 	11-Methoxyyangonin	<u>Piper methyaticum</u> 27) <u>Aniba mas</u> 15)	Syn 17)
	5,6-Dehydromethysticin	<u>Aniba mas</u> 15)	Syn 17)
	Aloenin	<u>Aloe arborescens</u> var. <u>natalensis</u> 28, 29, 30) <u>Aloe saponaria</u> 31)	Bg 29, 32), R8 29) Hemmung der Magensaftsekretion 29, 30)
	Aurovertin	<u>Calcarisporium arbuscula</u> 33)	inhibiert mitochondriale Enzymsysteme der ATP-Synthese und Hydrolyse 34)
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$	Nectriapyron	<u>Thyronectria missouriensis</u> 7)	Syn 35), antibiot. Akt. 7)
$\text{PO}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Luteoreticulin	<u>Streptomyces luteoreticuli</u> 36)	Syn 36, 37)

Tab. 1 Fortsetzung

Substituenten	Name	Quelle	Bemerkungen a)
$R^1: H$ $R^2: OH$  $R: HO-C_6H_4-CH=CH-OH$		<u>Lymenochae mongesotii</u> 38)	Leitpigment des Blutroten Borstenschneiblings 38)
 $R^2: CH_3$ $R^1: OH$ $R: CH_3CH=CH-$	Radiciolin	<u>Stenphyllum radicinum</u> 39,40)	Bg 41), Syn 42)
$R^1: (CH_3)_2CHCH_2$ $R^2: OH$ $R: CH_3$	Pogoston	<u>Pogostemon cablin</u> 10)	antifung. Aktivität 10) Verwend. als Droge ('Kwang Ho Hsiang')
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = C_3H_7CH-OH$ $R = HOCH_2-$	Taiwapyron	<u>Cerospora taiwanensis</u> 43)	
$R^1 = H$ $R^2 = R^3 = CH_3O-$  $R =$	5-Methoxy-5,6-dehydro-methysticin	<u>Piper sanctum</u> 44)	Syn 44)
$R^1 = H$ $R^2 = OCH_3$ $R^3 =$  $R =$		<u>Aniba gardneri</u> 45)	Rd 45)

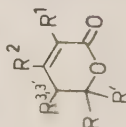
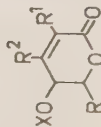
Tab. 1 Fortsetzung

Substituenten	Name	Quelle	Bemerkungen a)
 $R^1 =$  $R^2 = OH$ $R^3 = R = CH_3-$	Colletopyron	<u>Colletotrichum nicotiane</u> 46)	
$C_5H_{11}-$	Massiolacton	<u>Camponotus</u> (Formicidae) 47) <u>Cryptocarya massolia</u> 47)	absol. Konfig. 48) Syn 48, 65)
$C_2H_5-C(CH_3)_2-$	Tuberolacton	<u>Pollanthes tuberosa</u> 49)	Syn 50)
$C_5H_{11}C=$	Argentilacton	<u>Aristolochia argentina</u> 51)	
$C_4H_9CH-C(=O)-$	Umuravumbolid	<u>Iboza riparia</u> 52)	
$C_4H_9CH-CH-CH-$ OAc OAc	Boronolid	<u>Tetradenia fruticosa</u> 53)	
AcO $CH_3CHCHCH_2CH-CH=CH-$ OAc OAc	Hyptolid	<u>Hyptis pectinata</u> 54)	
AcO $CH_3CHCHCHCHCH=CH-$ OAc OAc	Anamarin	<u>Hyptis spec.</u> 55)	R ₈ 55)
$\beta-D-Glu-O-$	Isoranunculin	<u>Ranunculus repens</u> 56)	
$C_6H_5C=$ H H	Goniothalemin	<u>Cryptocarya caloneura</u> 57) <u>C. Bourdillonii</u> 60) <u>Goniothalamus spec.</u> 11)	absol. Konf. 57, 58), Syn 57, 58, 59, 65) R ₈ 61), antituf. und CNS- Aktivität 11)

Tab. 1 Fortsetzung

Substituenten	Name	Quelle	Bemerkungen a)
	Psilotin	<u>Psilotium nudum</u> 62) <u>Tmesipteria tannensis</u> 63)	Gibberellin-Antagonist, inhibiert Pflanzenwuchs und -keimung 12)
	Cryptocaryalacton	<u>Cryptocarya bourdillonii</u> 60, 64)	Syn 65)
	Dehydropestalotin	nicht näher bestimmter Pilz 66) <u>Penicillium spec.</u> 18)	Syn 67, 68)
	Pestalotin = LL-P880α	<u>Pestalotia cryptomeriaeicola</u> 69) <u>Penicillium spec.</u> 72)	Syn 68, 70, 71) Gibberellin-Synergist 73, 74, 106)
	LL-P880β	<u>Penicillium spec.</u> 19)	Syn 68)
	Kawain	<u>Piper methysticum</u> 23, 75)	absol. Konf. 4) , Syn 4, 76, 77)
	7,8-Dihydrokawain	<u>Aniba gigantifolia</u> 78) <u>Piper methysticum</u> 75)	Rd 79) , Syn 24, 76, 77, 80)
	Tetrahydroyangonin	<u>Aniba gigantifolia</u> 78) <u>Piper methysticum</u> 2)	Syn 2, 80)
	Methysticin	<u>Piper methysticum</u> 23, 75)	Rd 81) , Syn 76)
	7,8-Dihydromethysticin	<u>Aniba gigantifolia</u> 78) <u>Piper methysticum</u> 75)	spasmolyt. Eigg. 82) Syn 80)
	11-Methoxy-tetrahydro- yangonin	<u>Aniba gigantifolia</u> 78) <u>Piper methysticum</u> 83)	Syn 2, 80)

Substituenten	Name	Quelle	Bemerkungen a)
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{X} \\ \text{R} \end{array} $	7,8-Dihydrokawainol	<u>Piper methyaticum</u> 3)	Syn 84, 85)
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{X} \end{array} $	Crassinodin	<u>Dendrobium crassinode</u> 86)	
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{X} \end{array} $	Aspyron	<u>Aspergillus mellus</u> 105) <u>A. ochraceus</u> 105)	antibiot. 8) , 89)
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R} \end{array} $		<u>Piper sanctum</u> 90)	Syn 91)
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \\ \text{R} \end{array} $		<u>Chrysanthemum flosculosum</u> 92)	Syn 93)
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \\ \text{R} \end{array} $		<u>Euphorbia biglandulosa</u> 94)	Hemmung der oxidat. Phosphorylierung an Herz- und Lebermitochondrien 94)

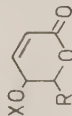


Substituent	Name	Quelle	Bemerkungen a)
X = H R = CH ₃	Osmundalacton	<u>Osmunda japonica</u> 95)	Syn 95, 96)
X = β-D-Glu- R = CH ₃	Osmundalin	<u>Osmunda japonica</u> 95)	
X = H R = CH ₃ CH=CH-	Phomalacton	Phoma spec. 97) <u>Nigrospora spec.</u> 98)	
X = Ac R = CH ₃ CH=CH-		<u>Aspergillus caespitosus</u> 99) <u>Aspergillus NRRL 5789</u> 100)	antibiot. antiftung. 99)
X = Ac R = CH ₃ CH(O) CH=CH-	Asperlin	<u>Aspergillus nidulans</u> 9, 101) <u>A. caespitosus</u> 99) , <u>A. elegans</u> 97) <u>A. carneus</u> 97) , <u>A. NRRL 5789</u> 100)	antibiot. 9) Bg 102) R8 101) Syn 103)
X = Ac R = CH ₃ CH(OH) CH=CH-	Asperlinol	<u>Aspergillus nidulans</u> 101)	R8 101)
X = Ac R = CH ₃ CH(OH) CH=CH-C(=O) CH=CH-	Olugin	<u>Hyptis spec.</u> 104)	R8 104)

a) Abkürzungen: Bg = Untersuchungen zu Biogenese

R8 = Röntgenstrukturanalyse

Syn = Synthese



1.3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese einiger biologisch interessanter, bisher präparativ nicht oder nur schwer zugänglicher α -Pyrone.

Da 5-O-substituierte 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-one sich häufig durch antibiotische Eigenschaften auszeichnen (Tab. 1), sollten neue Zugänge präparativer Art zu dieser Substanzklasse gesucht werden und die dabei anfallenden Verbindungen auf ihre mikrobiologische Aktivität untersucht werden.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Historische und neuere Synthesen von α -Pyronen

2.1.1. Synthesen von 2-Pyranonen

Die "Chemie der α -Pyrone" begann Anfang dieses Jahrhunderts, als BORSCHÉ die Inhaltsstoffe der Kawa-Wurzel untersuchte und teilweise auch synthetisierte ^{107a-c)}.

Abb. 1-3 zeigen einige Synthesekonzepte, die zum Aufbau von 4-Methoxy- α -pyronen verwendet wurden.

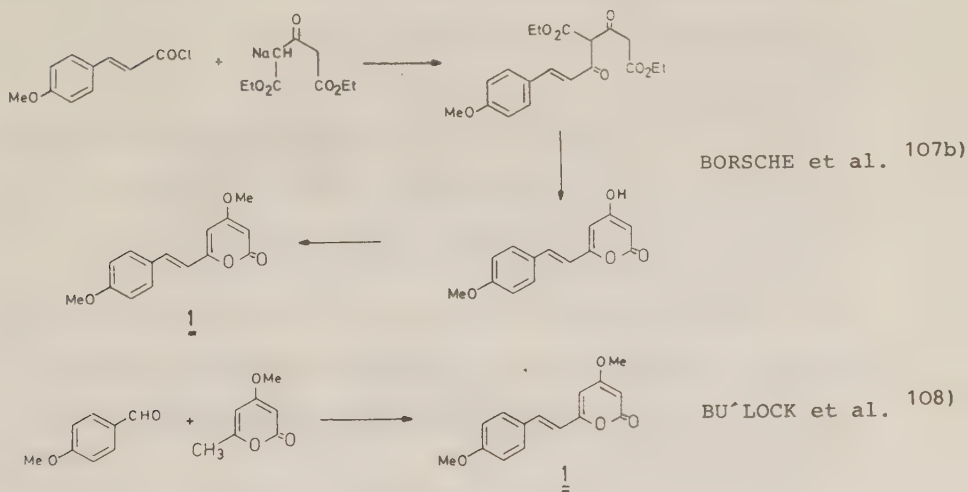


Abb. 1 Synthese des Yangonins (1)

Der erste synthetisierte Naturstoff dieser Reihe war Yangonin (1). Zu dessen Synthese benutzte BORSCHÉ einen 3-Oxoglutar säure-ester, um eine C-4-Einheit an p-Methoxyzimtsäurechlorid zu koppeln.

Der Cyclisierung zum 4-Acetoxy-5-carbethoxy-pyron mit Acetanhydrid folgt ein verlustreicher Decarboxylierungsschritt zum 4-Hydroxy-pyron, dessen Methylierung mit Dimethylsulfat zum Naturstoff 1 führte.

Sehr viel einfacher ist die Synthese durch BU'LOCK und SMITH (Abb. 1), die den fertigen Pyronring über eine Art Aldolreaktion unter Verwendung von Magnesiummethylat mit einem Benzaldehyd in einem Schritt zu 1 umsetzten. Durch Variation des Aldehyds wurden auf diese Weise auch 11-Methoxyyangonin und 5.6-Dehydromethysticin hergestellt ⁵⁾.

Allerdings beträgt die Ausbeute nur 10-20%.

Ein anderes Cyclisierungsverfahren benutzten JULIA et al. (Abb. 2) zur Synthese von 4-Methoxyparacotoin (2). Die Grignardverbindung eines Phenylacetyls wird mit Dichloracrolein zum Acetylen-carbinol umgesetzt, das nach Oxidation mit MnO_2 unter Säurekatalyse mit 57% Ausbeute zum 4-Hydroxypyranon laktonisiert. Methylierung mit Diazomethan liefert (2). Das Acetylen-carbinol läßt sich auch - das macht das Verfahren flexibel - ohne vorhergehende Oxidation direkt zum 4-unsubstituierten α -Pyron cyclisieren ¹⁰⁹⁾.

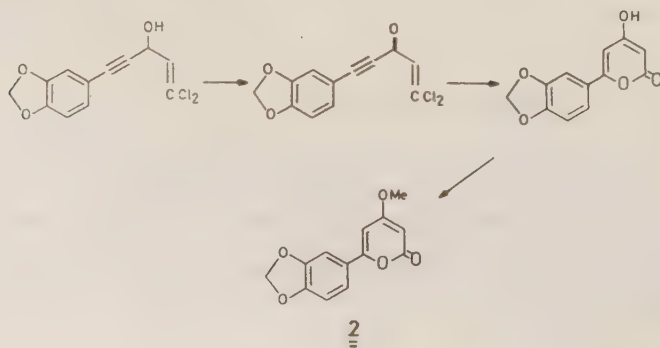


Abb. 2 Synthese des 4-Methoxyparacotoins (2) nach JULIA ¹¹⁰⁾

In zwei neueren α -Pyron-Synthesen (Abb. 3) benutzt man wie BU'LOCK und SMITH (Abb. 1) ein fertiges 4-Methoxy-pyron als Synthon. Die Ausgangsverbindung ist leicht aus Triessigsäure-lakton durch Methylierung zugänglich ¹⁰⁸⁾.

Nach Lit. ¹⁷⁾ erhält man daraus das 6-Formyl-4-methoxy-2-pyranon in 65% Ausbeute durch Oxidation mit Selendioxid in Dioxan.

Die Allylbromierung des 4-Methoxy-6-methyl-2-pyranons mit NBS und anschließender Umsetzung mit Triphenylphosphin ergibt in 70% Ausbeute das entsprechende Phosphoniumsalz (Lit. ¹¹¹⁾).

Auf beiden Wegen erhält man so ein zur Wittigreaktion fähiges 4-Methoxy-pyranon-Synthon, das sich gut zur Herstellung 6-konjugierter 4-Methoxy-2-pyrone eignet.

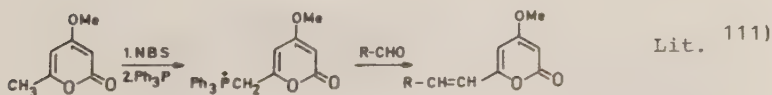
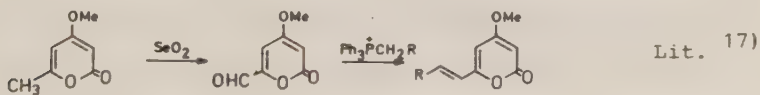


Abb. 3 4-Methoxy- α -pyron-Synthone nach Lit. ^{17,111)}

2.1.2. Synthesen von 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-onen

Die ersten Synthesen der natürlichen 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-one erfolgten etwa 1950.

FWLER und HENBEST gelangten über eine sechsstufige Synthese zum ($\pm$)-Kawain (Abb. 4). Sie verwendeten zuerst eine Reformatsky-Reaktion von Brompropin mit Zimtaldehyd, dann wurde über eine Grignard-Reaktion die Carboxylgruppe eingebaut. Schwierigkeiten entstanden bei dem folgenden Cyclisierungsschritt, der nur über das Enamin mit einer Ausbeute von ca. 15% erreicht werden konnte. Die Methylierung (Ausb. 30%) mit Diazomethan lieferte racemisches Kawain (3).

Eine elegantere Synthesemethode bietet KOSTERMANS an (Abb. 5). Hier wird Zimtaldehyd und γ -Brom- β -methoxycrotonsäureester mittels einer Reformatsky-Reaktion in einer Stufe zum ($\pm$)-Kawain umgesetzt. Die Ausbeute beträgt allerdings nur ca. 10%.

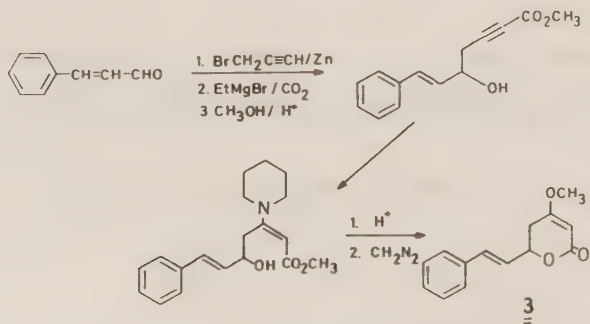


Abb. 4 Synthese des ($\pm$)-Kawains (3) nach FOWLER und HENBEST 112

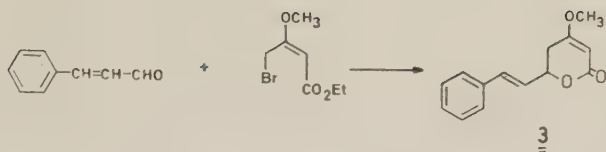
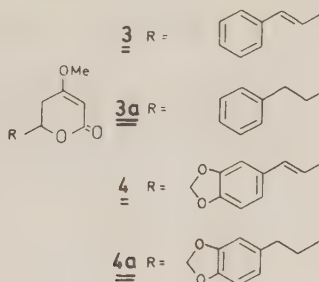


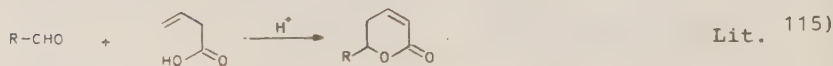
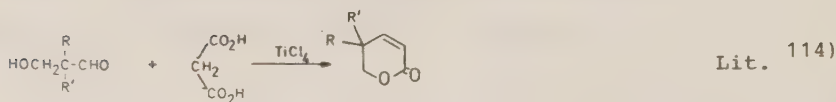
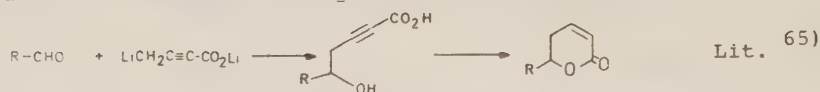
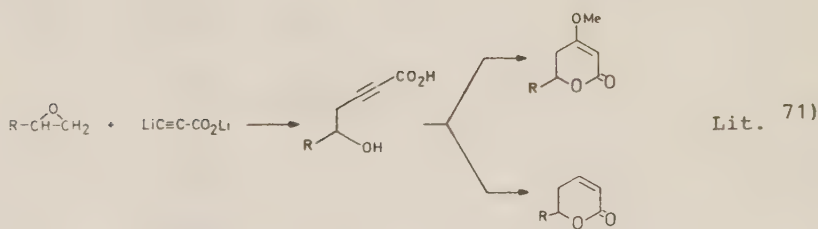
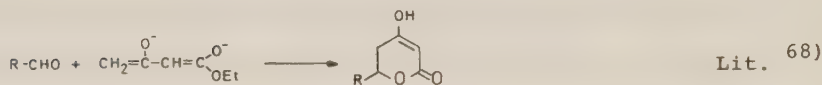
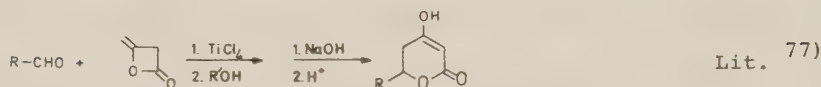
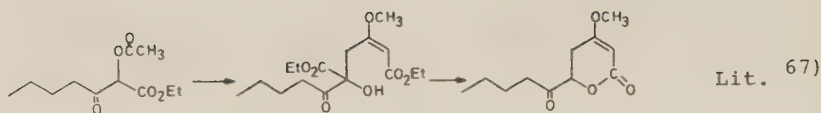
Abb. 5 Synthese des Kawains (**3**) nach KOSTERMANS ¹¹³⁾

Mit Hilfe der obengenannten Methoden konnten Kawain (**3**), Dihydrokawain **3a**, Methysticin (**4**) und Dihydromethysticin **4a**, wenn auch in geringer Ausbeute (5-10%), synthetisiert werden ⁵⁾.



Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, diese Reaktion (Abb. 5) zu verbessern. 1976 gelang es ISRAILI und SMISSMAN, durch Verwendung von Cu-Zn anstelle von Zn in einer Reformatsky-Reaktion, Pyrone vom Kawain-Typ in 50-80% Ausbeute zu synthetisieren ²⁴⁾.

Abb. 6 gibt einen Überblick über die in jüngster Zeit gefundenen 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on-Synthesen.



Bei der Synthese nach Lit. ⁶⁷⁾ wird aus einem 3-Oxoheptansäureester über die α -Chlor-Verbindung ein 2-Acetoxy-3-oxoheptansäureester hergestellt, der mit γ -Brom- β -methoxycrotonsäureester in Gegenwart von Natriummetholat zum Diester reagiert. Dabei fungiert der Bromcrotonsäureester, im Gegensatz zur Reformatsky-Reaktion, als Acceptor. Der β -Ketoester stellt die Donorkomponente dar. Die Bildung des Laktons erfolgt unter Einfluß von verdünnter NaOH bei gleichzeitiger Decarboxylierung der β -Ketosäure mit einer Ausbeute von 41%.

Eine andere Synthese (Lit. ⁷⁷⁾), die ebenfalls zu 4-O-substituierten 6-Alkyl-5.6-dihydro- α -pyronen führt, nutzt die TiCl_4 -katalysierte Addition von Diketen an Aldehyde zur Gewinnung von δ -Hydroxy- β -ketoestern, die sich leicht zu 6-substituierten 4-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen cyclisieren lassen. Die Ausbeuten sind durchweg gut und liegen zwischen 45 und 95%. Die Anwendungsbreite dieser eleganten Synthese muß jedoch noch untersucht werden.

Nach SEEBACH ⁶⁸⁾ lassen sich 6-Alkyl-4-hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-one in einer Stufe aus dem Dianion des Acetessigesters und einem Aldehyd in Ausbeuten von 35-95% sehr einfach gewinnen ⁷⁶⁾. Die leichte Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe sowie die einfache Durchführung der Reaktion, nicht zuletzt auch die guten Ausbeuten, machen die Pyronsynthese nach SEEBACH äußerst attraktiv.

Nach einem weiteren sehr flexiblen Syntheseverfahren (CARLSON et al.) lassen sich sowohl 5.6-Dihydro-2-pyrone als auch deren 4-Alkyl- beziehungsweise 4-Alkoxy-Derivate herstellen ⁷¹⁾. Es wird das Dianion der Propiolsäure - als drei-Kohlenstoff-Nucleophil - regiospezifisch an ein unsymmetrisches Epoxid addiert. Die resultierende δ -Hydroxyacetylsäure läßt sich nach Lindlar hydrieren und anschließend zum 5.6-Dihydro- α -pyron cyclisieren, oder aber nach Methanol-addition zum 4-Methoxy-5.6-dihydro- α -pyron umsetzen. Eine dritte Möglichkeit besteht in der Reaktion mit Lithium-dialkylcupraten zu 4-Alkyl-5.6-dihydro- α -pyronen. Die Ausbeuten liegen jeweils bei etwa 50-60%.

Ein vier-Kohlenstoff Nucleophil - in Form des Butinsäuredianions - verwendet MEYER ⁶⁵⁾ in einer ähnlichen Reaktion zur Herstellung der δ -Hydroxyacetylsäure. Es wird dabei ein Aldehyd als Aczeptorkomponente eingesetzt. Diese Reaktion ist unökonomisch, da neben dem erwünschten γ -Additionsprodukt in gleichen Anteilen auch das unbrauchbare α -Additionsprodukt entsteht. Die aufwendige Abtrennung dieses Allenesters durch Umsetzung mit Morpholin und anschließende chromatographische Trennung verbunden mit mäßigen Ausbeuten (23-40%) im Additionsschritt machen diese Synthese für die Anwendung uninteressant.

Eine TiCl_4 -unterstützte Knoevenagel-Reaktion benutzen FALSONE et al. ¹¹⁴⁾, um aus β -Hydroxyaldehyden und Malonsäure in ca. 75% Ausbeute 5.5-disubstituierte 2-Oxo-5.6-dihydro-2H-pyran-3-carbonsäuren herzustellen, die dann leicht zu den 5.5-disubstituierten 2H-Pyran-2-onen decarboxylieren. Die eingesetzten Aldehyde müssen α,α -disubstituiert sein, um intramolekulare Wasserabspaltung zu vermeiden. Die Anwendungsbreite dieser Reaktion wurde noch nicht untersucht, insbesondere ist unbekannt, ob 6-alkylsubstituierte Pyrone zugänglich sind.

Nach NAKAGAWA ¹¹⁵⁾ läßt sich 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-on aus Vinylessigsäure und Formaldehyd in 32-37% Ausbeute gewinnen. Die Anwendung auf substituierte Pyrone wurde noch nicht untersucht. Die Reaktionsbedingungen (siedende Essigsäure + konz. Schwefelsäure) sowie die mäßigen Ausbeuten lassen diese Reaktion zum Aufbau empfindlicher Substanzen ungeeignet erscheinen.

Von den in Abb. 6 aufgeführten Synthesen fällt die Methode nach SEEBACH ⁶⁸⁾ bezüglich ihrer einfachen Durchführung ('Eintopfreaktion') sowie der leichten Verfügbarkeit ihrer Ausgangsverbindungen auf. Zwangsläufig lassen sich jedoch auf diese Weise nur 4-O-substituierte α -Pyrone herstellen.

4-unsubstituierte 5.6-Dihydro- α -pyrone sind dagegen nur mit erheblich höherem Aufwand herzustellen. Ihre Synthese erfolgt häufig über die Hydrierung einer entsprechenden Alkincarbon-säure nach Lindlar ^{65,71)}. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

macht gelegentlich Schwierigkeiten, denn solche Hydrierungen sind wegen der Anwesenheit möglicher Katalysatorgifte oft nicht einfach durchzuführen, in Anwesenheit hydrierempfindlicher Funktionen - insbesondere bei schwefelhaltigen Substituenten (Schutzgruppen, 1.3-Dithianen) - sogar unmöglich 116).

Wir haben deshalb nach einer Möglichkeit gesucht, die durch eine SEEBACH-Kondensation gut zugänglichen 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-one in 4-Stellung zu deoxygenieren.

2.2. Bekannte Deoxygenierungsverfahren an 4-Hydroxy- α -pyronen und 4-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen

In der Reihe der 4-Hydroxy-2-pyranone wurden früher schon ähnliche Deoxygenierungsversuche unternommen (Abb. 7)

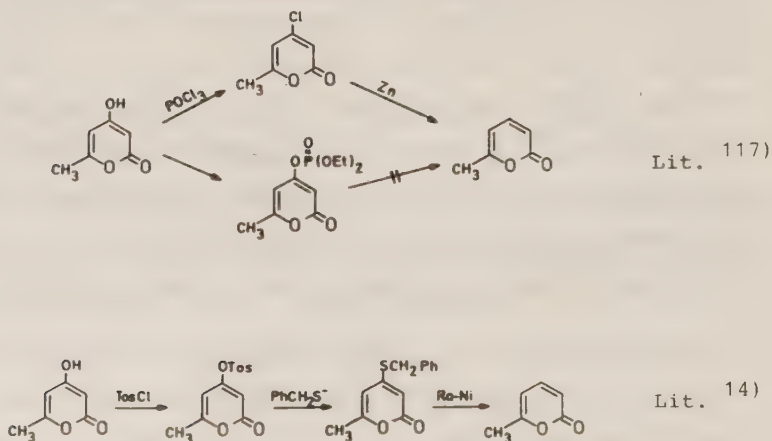


Abb. 7 Deoxygenierungsversuche in der Reihe der 4-Hydroxy-2-pyrone

VAN DAM et al. ¹¹⁷⁾ gelang es über das 4-Chlor-2-pyron mit nachfolgender Zn-Reduktion die Deoxygenierung zu bewerkstelligen. Für Pyrone mit empfindlichen funktionellen Gruppen ist diese Methode aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen (POCl_3 , 100°C , 2 h) nicht geeignet, überdies beträgt die Gesamtausbeute nur 25%.

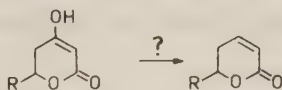
Ein Versuch der direkten reduktiven Transformation des O-Diethylphosphorsäureesters von 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron gelang dagegen nicht. Gründe hierfür werden in der Literatur nicht diskutiert.

Ein bei der Totalsynthese von Strychnin angewandtes Verfahren ¹¹⁸⁾ wurde nach Lit. ¹⁴⁾ zur Deoxygenierung von 4-Hydroxy-2-pyronen mit Erfolg eingesetzt. Dazu wurde 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron mit Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin zum Enoltosylat umgesetzt, das dann mit Natriumbenzylmercaptan in den Benzylthioether überführt wurde. Dieser konnte mit Raney-Nickel zum 6-Methyl-2-pyron desulfuriert werden. Die Gesamtausbeute über drei Stufen ist mit 45% recht brauchbar.

Kürzlich wurde in der Literatur die direkte Reduktion der enolisierbaren Ketofunktion in 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2-pyranonen mit Tetrabutylammoniumborhydrid erwähnt ⁵⁸⁾. Das bei der Reduktion anfallende 4-Hydroxy-tetrahydro-2-pyranon wurde dann zum 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-on dehydratisiert. Leider wurden keine experimentellen Angaben gemacht.

2.3. Eigene Arbeiten zur Deoxygenierung von 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-onen

2.3.1. Methodenentwicklung

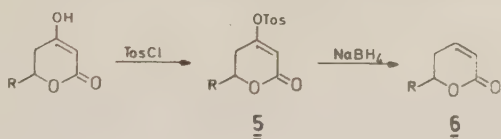


Wir haben versucht, das an 4-Hydroxy-2-pyrenen bekannte Verfahren (Abb. 7 Lit. ¹⁴⁾) auf die 5.6-Dihydro-Reihe zu übertragen.

Als Modellverbindung wurde Demethylkawain (hergestellt nach Lit. ⁶⁸⁾ unter Standardbedingungen ¹¹⁹⁾ bei -20°C in Pyridin mit Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt. Dabei fiel das gewünschte Enoltosylat mit 40% Ausbeute an. In nicht unerheblichen Mengen entstand ein kristallines Nebenprodukt (20-30%). Zur Struktur siehe 2.3.2. Im nächsten Schritt wurde, in Anlehnung an Lit. ¹⁴⁾, das Enoltosylat mit Benzylmercaptan zum Benzylthioether umgesetzt (Ausb. 60%). Bei der anschließenden Desulfurierung mit Raney-Nickel zeigte sich, daß es außerordentlich schwierig war, eine geeignete Aktivitätsstufe des Raney-Nickels ^{116,120)} einzustellen. Mit sehr aktivem Katalysator (Akt. W6) wurde eine geringe Ausbeute sowie eine Reihe nicht weiter untersuchter Nebenprodukte beobachtet. War dagegen die Aktivität des Nickels geringer (etwa Akt. W2), so war die Umsetzung sehr schleppend. Das gewünschte Produkt (Demethoxykawain = Goniotalamin (6)) konnte nur in Ausbeuten um 10% isoliert werden.

Insgesamt war dieser Syntheseschritt recht unbefriedigend. Niedrige Ausbeute und mangelnde Reproduzierbarkeit veranlaßten uns nach Alternativen zu suchen.

Wir haben daraufhin versucht, das Enoltosylat direkt reduktiv zu entfernen. Gegen Natriumcyanoborhydrid in HMPA ¹²¹⁾ erwies es sich als inert, mit Natriumborhydrid in DMSO ¹²²⁾ konnte dann Goniotalamin (6) und dessen 3.4-Dihydroderivat in Ausbeuten von 35% beziehungsweise 22% erhalten werden.



5 : R = Styryl

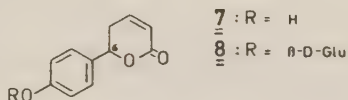
6 : R = Styryl (= Goniotalamin)

Abb. 8 Deoxygenierung von 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-onen

Mittels dieser Reaktionssequenz (Abb. 8) haben wir dann Psilotin und Umuravumbolid, zwei bislang noch nicht synthetisierte Naturstoffe, hergestellt.

2.3.2. Synthese von Psilotin und 6-Epipsilotin

Psilotin (8) wurde aus verschiedenen Pflanzen der Familie Psilotaceae ^{62,63} isoliert. Man hat eine Gibberellin-antagonistische Wirkung auf Pflanzenwuchs und -keimung nachgewiesen ¹²).



Obwohl das Aglykon 7 ein Asymmetriezentrum besitzt, wurde für das aus 8 durch enzymatische Spaltung gewonnene Aglykon keine optische Aktivität gefunden ⁶²). Die Autoren diskutieren hierfür eine Racemisierung während der enzymatischen Spaltung und Isolierung des Aglykons.

Eine Information über die Konfiguration an C-6 könnte man auf folgende Weise gewinnen:

Ausgehend von racemischem 7 gelangt man durch Glucosidierung zum Epimerengemisch 8 und Epi-8. Nach deren Trennung sollte durch Vergleich physikalischer Daten (Drehwert, Schmelzpunkt) mit denen natürlichen Psilotins eine eindeutige Zuordnung zum Naturstoff möglich sein. Eine CD-Messung am 'richtigen' Epimeren liefert - über das Vorzeichen des Cotton-Effektes - eine Aussage über die absolute Konfiguration an C-6: Da der Enlaktonechromophor schon häufig Gegenstand struktureller Untersuchungen mittels CD-Messungen war, liegt eine Fülle von Daten über die Korrelation von Cotton-Effekt und Konfiguration an C-6 in 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-onen vor ^{123) 124)}.

Mit unserer Methode (Abschnitt 2.3.1. (Seite 22)) - Kondensation nach SEEBACH, Tosylierung und reduktive Detosylierung - haben wir dann 7 hergestellt (Abb. 9).

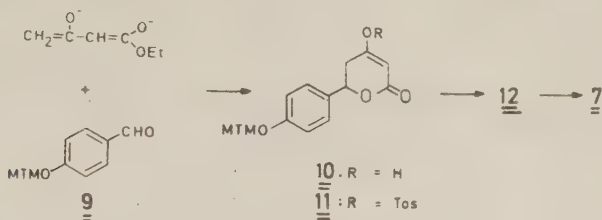


Abb. 9 Synthese des Psilotinins (7)

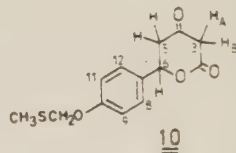
Käuflicher p-Hydroxybenzaldehyd wurde durch Veretherung als Methyl-thiomethyl-ether (=MTM) geschützt ¹²⁵⁾. Der Vorteil dieser relativ neuen Schutzgruppe besteht in ihrer Stabilität gegenüber Basen, schwachen Säuren, Reduktionsmitteln sowie der leichten Abspaltbarkeit.

Die Kondensation mit dem Dianion des Acetessigesters nach SEEBACH lieferte in guter Ausbeute (75%) das 4-Hydroxy-pyron 10.

Im Massenspektrum von 10 erscheint das Molekülion m/e 266 nur mit geringer Intensität (3% des Basepeaks). Es dominiert das aus der Schutzgruppe stammende Fragment m/e 61 ($= \text{CH}_3\overset{+}{\text{S}}\text{CH}_2$), das offensichtlich bevorzugt die positive Ladung aufnimmt.

Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten für 10 sind in Tabelle 2 zusammengestellt und lassen sich eindeutig zuordnen. Man erkennt, daß in CDCl_3 -Lösung 10 praktisch ausschließlich in der Keto-Form vorliegt.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonstant. [J (Hz)]	
H-8, H-12	7.3 (2H,d)	$J_{AA'BB'}$	9
H-9, H-11	6.9 (2H,d)		
H-6	5.6 (1H,t)	$J_{5a,6} \sim J_{5e,6}$	7
SCH ₂ O	5.1 (2H,s)		
H _A -3	3.7 (1H,d)	$J_{H_A 3, H_B 3}$	19
H _B -3	3.4 (1H,d)		
H-5a, H-5e	2.9 (2H,d)		
CH ₃ -S	2.2 (3H,s)		



Tab. 2 ^1H -NMR-Daten (60 MHz) für 10

Die Tosylierung von 10 erfolgte unter üblichen Reaktionsbedingungen in Pyridin mit Toluolsulfonsäurechlorid bei -20°C (119). Nach chromatographischem Aufarbeiten wurden das Enoltosylat (11) (38%) und ein geringfügig unpolareres Nebenprodukt (11a) (30%) erhalten.

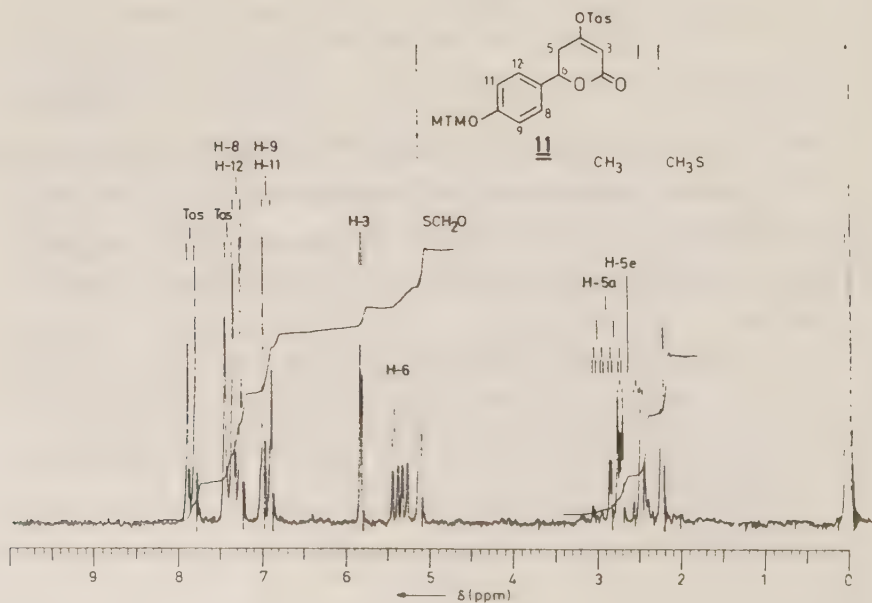


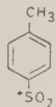
Abb. 10 ^1H -NMR (90 MHz) von 11

Im ^1H -NMR-Spektrum von 11 (Abb. 10) erkennt man die Signale des neu hinzugekommenen aromatischen AA'BB'-Systems und der CH_3 -Gruppe. Die dem ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) entnommenen Daten für 11 und deren Zuordnung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]			Kopplungskonst. [J (Hz)]	
$\text{H}_{\text{arom. (Tos)}}$	7.85	(2H, d)	$J_{\text{AA'BB' (Tos)}}$	8.5
$\text{H}_{\text{arom. (Tos)}}$	7.42	(2H, d)		
H-8, H-12	7.31	(2H, d)	$J_{\text{AA'BB'}}$	9
H-9, H-11	6.97	(2H, d)		
H-3	5.82	(1H, d)	$J_{3,5a}$	2.5
H-6	5.36	(1H, dd)		
SCH_2O	5.15	(2H, s)	$J_{5a,5e}$	18
H-5a	2.90	(ddd) } 2H	$J_{5a,6}$	9
H-5e	2.62	(dd) }		
CH_3	2.49	(3H, s)	$J_{5e,6}$	5.5
CH_3S	2.25	(3H, s)		

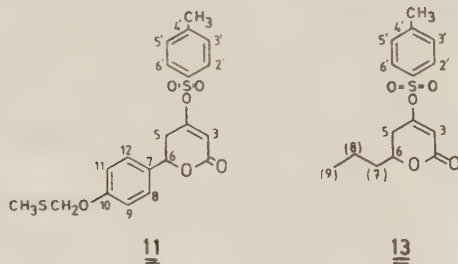
Tab. 3 ^1H -NMR-Daten von 11

Das Massenspektrum von 11 besteht praktisch nur aus dem wiederum relativ schwachen Molekülion m/e 420 (rel. Intensität 7%) und den Fragmenten:



m/e	:	155	91	61
rel. Intensität:		12%	32%	100%

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (20.15 MHz) liefert die in Tabelle 4 aufgelisteten Resonanzsignale: Die angegebene Zuordnung erfolgte mit Hilfe eines off-resonance-Spektrums, Inkrementenrechnungen ¹²⁶⁾ und des ^{13}C -NMR-Spektrums der analog hergestellten Verbindung 13.



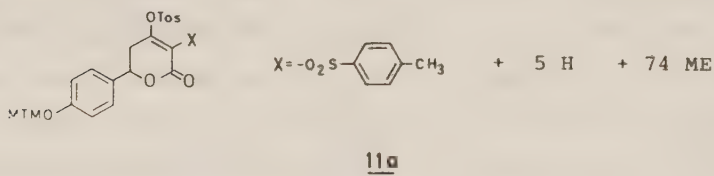
Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]

	<u>11</u>	<u>13</u>		<u>11</u>	<u>13</u>
C-2	164.24	164.52	C-3	106.63	106.43
C-4	162.39	162.61	C-6	77.33	76.16
C-10	157.57		SCH ₂ O	72.50	
C-4'	146.74	146.67	C-5	34.53	36.40
C-1'	131.96	131.99	CH ₃ -(C-4')	21.76	21.69
C-3',C-5',C-7	130.36	130.33	CH ₃ -S	14.56	
C-2',C-6'	128.37	128.31	C-(7)		32.53
C-8,C-12	127.50		C-(8)		17.98
C-9,C-11	116.20		C-(9)		13.64

Tab. 4 Zuordnung der ^{13}C -NMR-Daten von 11 und 13

Vom schwerflüchtigen, thermolabilen Nebenprodukt 11a (S. 26) der Tosylierungsreaktion konnte ein Massenspektrum (Abb. 11) nur durch die FD-Technik erhalten werden.

Vergleicht man die ^1H -NMR-Spektren von 11 (Abb. 10) und 11a (Abb. 12), so erkennt man, daß bis auf das fehlende Signal von H-3 die Signale aller Protonen von 11 im Spektrum von 11a wiedergefunden werden können, teilweise mit Tieffeldverschiebung. Den deutlichsten Shift erfahren die Protonen H-5a und H-5e. Das Fehlen des Resonanzsignals von H-3 zeigt, daß der Substituent X an C-3 gebunden ist. Die 'neu hinzugekommenen' Signale deuten auf einen weiteren Tosylrest und noch fünf 'zusätzliche' Protonen, die, wie Einstrahlexperimente zeigen, nur untereinander koppeln; daraus läßt sich für 11a die folgende Teilstruktur formulieren:



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]

	<u>11</u>	<u>11a</u>		<u>11</u>	<u>11a</u>
$\text{H}_{\text{arom. (Tos)}}$	7.85	7.80	SCH_2O	5.15	5.17
		7.61 (2H)			4.57 (2H)
$\text{H}_{\text{arom. (Tos)}}$	7.42	7.43			4.15 (1H)
		7.33 (2H)	H-5a	2.90	3.26
H-8, H-12	7.31	7.30	H-5e	2.62	3.16
H-9, H-11	6.97	6.97	$\text{CH}_3\text{-Ph}$	2.49	2.52
		6.26 (2H)			2.41 (3H)
H-3	5.82		CH_3S	2.25	2.26
H-6	5.36	5.38			

Tab. 5 ^1H -NMR-Daten von 11 und 11a

Neben dem ^1H -NMR-Spektrum brachte das ^{13}C -NMR-Spektrum, insbesondere der Vergleich von 11 und 11a, entscheidende Informationen. In Tabelle 6 sind die ^{13}C -NMR-Daten von 11 und 11a gegenübergestellt:

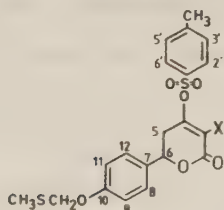
Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]				
	<u>11</u>	<u>11a</u>	<u>11</u>	<u>11a</u>
C-2	164.24 (s)	164.45 (s)	C-3	120.99 (s)
C-4	162.39 (s)	158.73 (s)	C-9, C-11	116.20 (d) 116.20 (d)
C-10	157.57 (s)	157.56 (s)		107.75 (d)
C-4'	146.74 (s)	146.98 (s)	C-2'', C-6''	107.65 (d)
C-4'''		144.12 (s)	C-3	106.63 (d)
C-1'''		135.35 (s)	C-6	77.33 (d) 76.73 (d)
C-1'	131.96 (s)	132.25 (s)	SCH ₂ O	72.50 (t) 72.50 (t)
C-3', C-5', C-7	130.36 (d+s)	130.40 (d+s)	C-5	34.53 (t) 35.23 (t)
C-3''', C-5'''		129.83 (d)	C-1''	30.05 (d)
C-2', C-6'	128.37 (d)	128.00 (d)	CH ₃ -Ph'	21.76 (q) 21.84 (q)
C-8, C-12	127.50 (d)	127.59 (d)	CH ₃ -Ph'''	21.55 (q)
C-2''', C-6'''		126.83 (d)	CH ₃ S	14.56 (q) 14.54 (q)
C-3'', C-5''		122.77 (d)		
		122.63 (d)		

Tab. 6 ^{13}C -NMR-Daten von 11 und 11a (Numerierung S. 32)

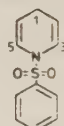
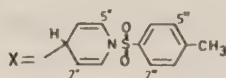
Von den elf 'neu hinzugekommenen' Signalen für 11a entspricht eines dem geschifteten C-3, fünf weitere ($\delta=144.12, 135.35, 129.83, 126.83, 21.55$ ppm) lassen sich gut einem Tosylrest zuordnen.

Für den unbekannten Teil verbleiben noch fünf C-Atome, die sich im off-resonance-Spektrum alle als CH-Gruppen erweisen. Die Lage von vier CH-Gruppen ($\delta=122.77, 122.63, 107.75, 107.65$ ppm) läßt auf einen olefinischen Charakter schließen, während eine CH-Gruppe ($\delta=30.05$ ppm) einer allylischen Position entspricht.

Die NMR-spektroskopischen Daten würden für X mit der Struktur eines 4-Toluolsulfonyl-1.4-dihydropyridyls gut erklärbar sein:



11a



14

Ein Vergleich mit Literaturwerten der Verbindung 14 ¹²⁸⁾ bzw. eine Abschätzung der chemischen Verschiebung durch Inkrementenrechnung ¹²⁶⁾ unterstützen diesen Strukturvorschlag.

¹ H-NMR:				¹³ C-NMR:			
Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]				Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]			
X		<u>14</u>		X		ber.Lit. ¹²⁶⁾	
H-1''	4.15	H-1	2.68	C-1''	30.05	46	
H-2'', H-6''	4.57	H-2, H-6	4.92		107.75	108	
				C-2'', C-6''	107.65		
H-3'', H-5''	6.26	H-3, H-5	6.45		122.77	120	
				C-3'', C-5''	122.63		

Das Spin-System des Dihydropyridinteiles in 11a war einer einfachen Analyse nicht mehr zugänglich.

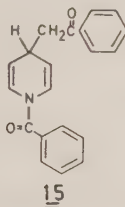
Eine Computer-Simulation für das ABCDE-System mit den in Tabelle 7 angegebenen Parametern für die chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten lieferte eine brauchbare Näherung (siehe Abb. 12), die mit den Beobachtungen in guter Übereinstimmung ist.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonstanten [J (Hz)]	
H-1''	4.15	$J_{1,2} = 2.0$	$J_{2,5} = 0$
H-2''	4.60	$J_{1,3} = 2.5$	$J_{2,6} = 2.5$
H-3''	6.36	$J_{1,5} = 2.5$	$J_{3,5} = 2.0$
H-5''	6.35	$J_{1,6} = 2.0$	$J_{3,6} = 0$
H-6''	4.55	$J_{2,3} = 8.5$	$J_{5,6} = 8.5$

Tab. 7 Parameter der Computer-Simulierung des Spin-Systems am Dihydropyridinteil gemäß Abb. 12

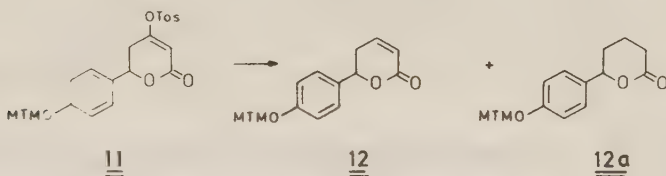
Die Bildung von 11a erfolgt nicht überraschend.

In einer ähnlichen Reaktion entsteht aus Benzoylchlorid und Acetophenon in Pyridin das 1.4-Dihydropyridinderivat 15 ¹²⁹⁾.



Die Bildung des Nebenproduktes 11a läßt sich denn auch vermeiden, wenn man das Enol 10 zusammen mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in THF bei -20°C vorlegt und eine äquimolare Menge Pyridin langsam zutropft.

Mit Natriumborhydrid in DMSO haben wir dann 11 zu 12 reduziert. Dabei fällt ein Nebenprodukt 12a an, das sich aufgrund spektroskopischer Untersuchungen als das 3.4-Di-hydroderivat von 12 erweist.



Das Massenspektrum von 12 zeigt außer dem Molekülion bei m/e 250 (12% relative Intensität) und dem aus der Schutzgruppe stammenden Fragment CH_3SCH_2 (= m/e 61) kein weiteres signifikantes Fragment.

Ebenso wie das Massenspektrum sind die ¹H-NMR-Daten (Tabelle 8) in Übereinstimmung mit der erwarteten Struktur.

Zur Abspaltung der MTM-Schutzgruppe gibt es zwei Möglichkeiten: Die Behandlung mit HgCl₂¹²⁵⁾ oder Methyljodid¹³⁰⁾. Wegen der guten Löslichkeit von Quecksilbersalzen in organischen Lösungsmitteln und den daraus resultierenden Trennproblemen ist die Methode der S-Alkylierung mit nachfolgender Hydrolyse vorzuziehen.

Wir haben beide Methoden ausprobiert; bei der MeJ-Spaltung ergaben sich jedoch gegenüber der HgCl₂-Spaltung etwas geringere Ausbeuten.

Das Syntheseprodukt 7 stimmt in allen untersuchten Eigenschaften mit denen für Psilotin (7) publizierten Angaben⁶²⁾ überein.

Der MS-Zerfall von 7 ist gekennzeichnet durch eine Retrodien-
artige Ringöffnung ¹³¹⁾ (Abb. 13).

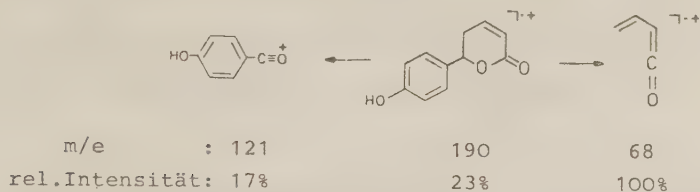
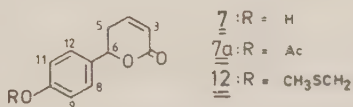


Abb. 13 MS-Zerfall von 7

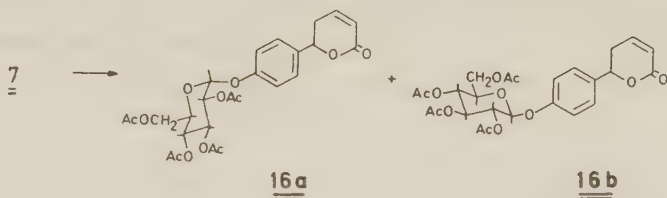
In Tabelle 8 werden die ¹H-NMR-Daten für 12, 7 und Psilotinin-
monoacetat (7a) ⁶²⁾ gegenübergestellt.



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]				Kopplungskonstante [J (Hz)]	
	<u>12</u>	<u>7</u>	<u>7a</u>	<u>7</u>	
H-8, H-12	7.38	7.27	7.40	J _{3,4}	10.0
H-4	7.00	6.98	6.90	J _{3,5a}	2.8
H-9, H-11	7.00	6.86	7.04	J _{3,5e}	1.0
H-3	6.12	6.15	6.03	J _{4,5a}	2.8
H-6	5.39	5.39	5.39	J _{4,5e}	5.5
SCH ₂ O	5.15	--	--	J _{5a,5e}	19.0
H-5a		2.71		J _{5a,6}	11.0
H-5e	2.6	2.57	2.56	J _{5e,6}	4.5
CH ₃ S	2.27	--	--		

Tab. 8 ¹H-NMR-Daten für 12, 7 und Psilotinin-monoacetat (7a) ⁶²⁾

Glucosidierung von 7 zu den 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-glucosiden 16a und 16b.



Wir haben eine Reihe von Glycosidierungsmethoden getestet:

a) Umsetzung mit peracetylierter 1-Halogenglucose in Gegenwart von Ag-Salzen verschiedener Hydroxysäuren ¹³²⁾ (Ag-salicylat, Ag-4-Hydroxyvalerat) lieferte ebenso wie die Standardverfahren nach Koenigs-Knorr ¹³³⁾ in geringen Ausbeuten gelbgefärbte Verbindungen, deren erste UV-spektroskopische Untersuchung auf ein vollständig konjugiertes System deutet.

Diese Methode wurde bisher für die chemisch sehr empfindlichen Allylalkohole der Steroidreihe mit Erfolg verwendet ¹³²⁾.

b) Reaktion mit Acetobromglucose in Anwesenheit von CdCO_3 in siedendem Toluol lieferte gleiche Ergebnisse wie unter a). In der Literatur ¹³⁴⁾ wird diese Methode zur Herstellung der sonst schwer darstellbaren Glycoside phenolischer Steroide (z.B. Östron) empfohlen.

c) Umsetzung von 1.2-O-Ethyl-orthoacetyl- α -D-glucose in Gegenwart von Quecksilberchlorid ¹³⁵⁾ führte zu einem komplexen Reaktionsgemisch, aus dem sich kein definierbares Reaktionsprodukt isolieren ließ. Entscheidend für das Gelingen dieser Reaktion ist das richtige Mengenverhältnis von Katalysator zu Orthoester, das sogenannte 'kritische Verhältnis', das

für jede Lösungsmittel-Katalysator-Kombination charakteristisch ist und empirisch ermittelt werden muß. Trotzdem wurde diese Orthoester-Methode in zahlreichen Fällen erfolgreich zur Glycosidsynthese angewendet ¹³⁵⁾. Ihre besondere Stärke dürfte dabei die Di- und Oligosaccharidsynthese sein.

Erst mit Hilfe einer kürzlich beschriebenen neuen Methode der Aryl-glycosid-Synthese ¹³⁶⁾ konnten wir dann 16a und 16b gewinnen: Diese Methode beruht darauf, daß das aus Azodicarbonsäureester und Triphenylphosphin gebildete Betain mit der anomeren OH-Gruppe des Zuckers zu einem Alkoxytriphenylphosphonium-Salz reagiert, das dann seinerseits die Alkylierung des Aryloxids bewirkt ^{137,138)}. Durch den Einsatz verschiedener trivalenter Phosphorverbindungen (z.B. Triphenylphosphin, Tributylphosphin oder Triethylphosphit) läßt sich das Mengenverhältnis von α - zu β -Glucosid in gewissen Grenzen variieren. Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, daß auch ungeschützte Zucker eingesetzt werden können, wobei die Arylierung ausschließlich am anomeren C-Atom eintritt. Bevorzugt werden Phenylglycoside gebildet, deren Substituenten in 1.2-Position zueinander trans orientiert sind. Die Ausbeuten an Arylglycosid liegen je nach verwendetem Phenol zwischen 12% und 60%.

Die Reaktion von 7 mit ungeschützter Glucose nach der oben genannten Methode führte zu einem äußerstkomplexen Reaktionsgemisch, aus dem sich außer Triphenylphosphinoxid keine definierbare Verbindung isolieren ließ.

Wir haben deshalb auf 2.3.4.6-tetra-O-Acetylglucose zurückgegriffen und 7 damit zu 16a und 16b umgesetzt, die dabei im Verhältnis 1:2 anfallen. Die beiden anomeren Glucoside lassen sich ohne weiteres chromatographisch trennen und NMR-spektroskopisch als α - (= 16a) und β - (= 16b) Glucoside identifizieren.

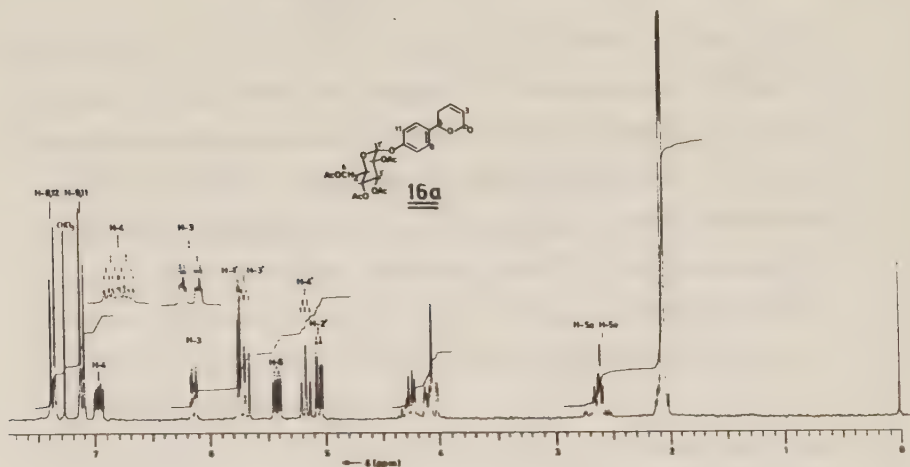


Abb. 14 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 16a

Nur bei der Verbindung 16a ist das ^1H -NMR-Signal des anomeren Protons H-1' (Abb. 14 und 15) soweit separiert, daß eine eindeutige Zuordnung und Bestimmung der Kopplungskonstanten möglich ist. Die Kopplungskonstante von 3.5 Hz am anomeren Proton spricht für das α -Glycosid ¹³⁹⁾.

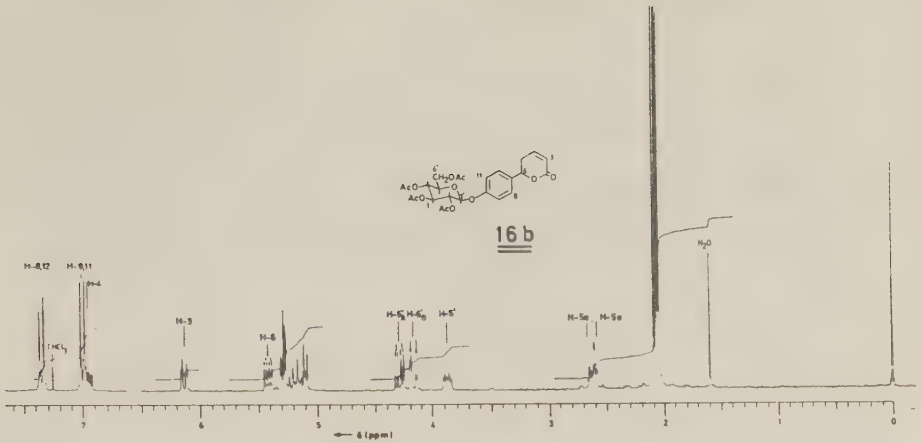
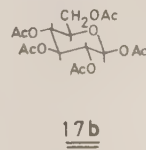
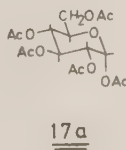
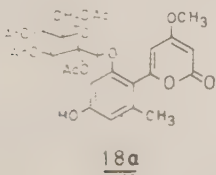


Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 16b

Zur weiteren Strukturabsicherung wurden von 16a und 16b ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen und mit bekannten Verbindungen verglichen (Tabelle 9).

Im Aglykon von 16a und 16b treten deutliche Unterschiede erwartungsgemäß nur an den aromatischen C-Atomen und dort wiederum verstärkt an den Atomen C-9, C-10 und C-11 auf.

An der peracetylierten Glucose 17b erkennt man im Vergleich zur α -Glucose 17a, daß die Atome C-1', C-2', C-3', C-5' und C-6' bei höherem Feld erscheinen. Die gleichen Verhältnisse treffen für 16a und 16b zu; überdies läßt sich 16b sehr gut mit dem Arylglucosid 18a vergleichen.



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]

	<u>16a</u>	<u>16b</u>		<u>16a</u>	<u>16b</u>	<u>17a</u>	<u>17b</u>	<u>18a</u>
C-2	163.92(s)	163.95(s)	C-1'	94.36	99.6	89.0	91.7	98.7
C-10	156.31(s)	156.99(s)	C-2'	70.06	71.25	69.3	70.4	70.5
C-4	144.68(d)	144.74(d)	C-3'	68.36	72.75	69.9	72.7	72.5
C-7	133.25(s)	133.55(s)	C-4'	68.19	68.39	68.1	68.0	68.2
C-8,C-12	127.68(d)	127.57(d)	C-5'	70.49	72.21	69.9	72.7	72.0
C-3	121.82(d)	121.82(d)	C-6'	61.62	62.03	61.5	61.7	62.0
C-9,C-11	116.80(d)	117.15(d)	4xOAc	170.50	170.53			170.1
C-6	78.62(d)	78.65(d)	2x	170.15	170.20			169.7
C-5	31.57(t)	31.68(t)		169.57	169.41			169.1
					169.27			168.8
			4xCH ₃	20.6	20.6			20.5

Tab. 9 ¹³C-NMR-Daten von 16a, 16b sowie Vergleichsverbindungen 17a ¹⁴⁰⁾, 17b ¹⁴⁰⁾ und 18a ²⁹⁾.

Damit ist 16a das α -Glucosid, 16b das entsprechende β -Glucosid des Psilotinins (7).

Hinweise auf das Vorliegen von Diastereomeren, die man im Hinblick auf das chirale Zentrum an C-6 nach der Glycosidierung hätte erwarten sollen, konnten weder in den NMR-Spektren noch bei der HPLC-Analyse erhalten werden.

Größte Schwierigkeiten bereitete die Entfernung der Acetyl-Gruppen an 16a und 16b.

Die Standardmethode mit Natriummethylat in Methanol nach ZEMPLEN ^{141,142)} und Diisopropylethylamin/MeOH ⁹⁵⁾ führten zu gelbgefärbten Produkten, deren erste spektroskopische Untersuchungen auf eine Zerstörung des basenempfindlichen Aglykons deuteten.

2% KHCO_3 in Methanol, eine andere in der Literatur ⁹⁵⁾ erwähnte Deacetylierungsmethode, verlief dagegen ohne erkennbare Umsetzung.

Wir sahen uns deshalb gezwungen, eine andersartig geschützte Glucose für die Glucosidierung des Psilotinins einzusetzen. Wir verwendeten das säurelabile Glucosederivat 20, das aus Acetobromglucose 19 leicht zugänglich ist (Abb. 16).

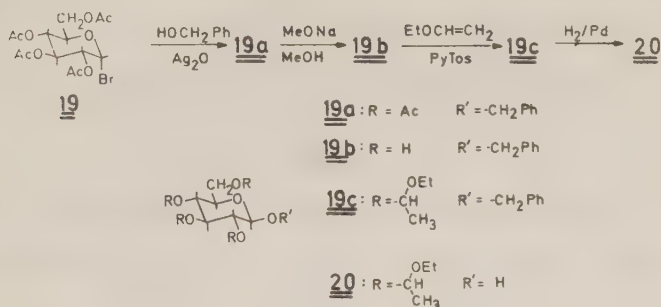
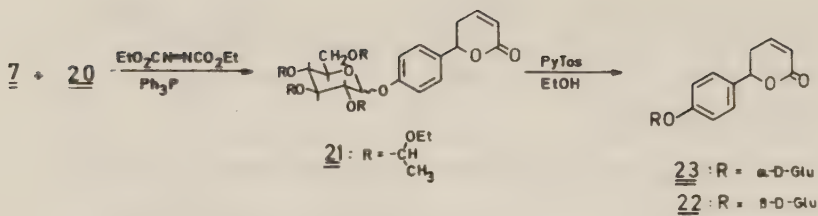


Abb. 16 Synthese von 20

Acetobromglucose 19 wurde zu vorübergehendem Schutz der anomeren OH-Funktion zum Tetraacetyl-benzylglucosid 19a umgesetzt. Nach Deacetylierung mit NaOMe/MeOH haben wir die nun freien OH-Gruppen mit Ethylvinylether ¹⁴³⁾ geschützt. Die Freisetzung der anomeren OH-Gruppe zu 20 wurde durch Hydrogenolyse des Benzylethers erreicht.

Beim Umsatz von Psilotinin (7) mit 20 in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureethylester ¹³⁶⁾. (analog der 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-glucose) entstand in guter Ausbeute ein chromatographisch einheitliches Produkt, das sofort weiter verwendet wurde.



Die Abspaltung der Schutzgruppe gelang jetzt glatt durch Umacetalisierung unter Verwendung von Pyridintoluolsulfonat als Katalysator ¹⁴⁴). Es fielen dabei die chromatographisch leicht trennbaren Verbindungen 22 und 23 an.

Zur Strukturermittlung haben wir zunächst von 22 ein FD-MS-Spektrum aufgenommen (Abb. 17). Man erkennt neben dem Molekülion bei m/e 352 ein charakteristisches Glucosefragment bei m/e 163 sowie das für an C-4 unsubstituierte α -Pyrone typische Bruchstück bei m/e 68. Für die Fragmentierung schlagen wir folgendes Schema vor (Abb. 17):

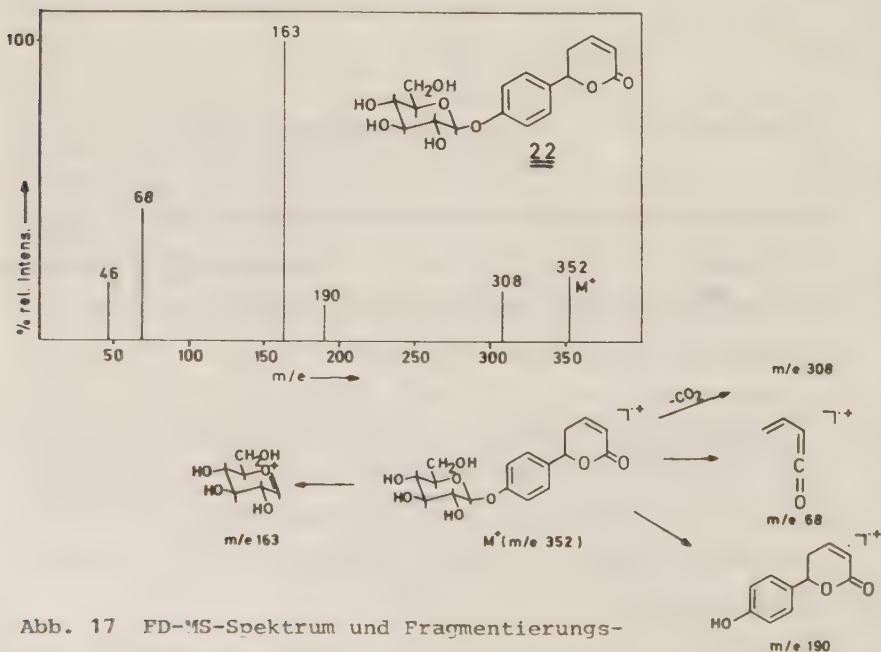


Abb. 17 FD-MS-Spektrum und Fragmentierungsschema von 22

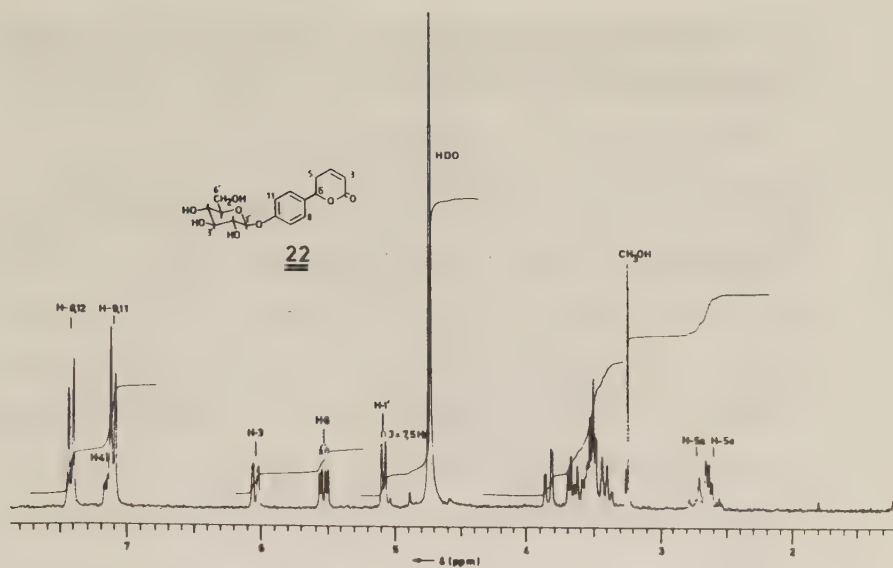


Abb. 18 ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **22** in D₂O

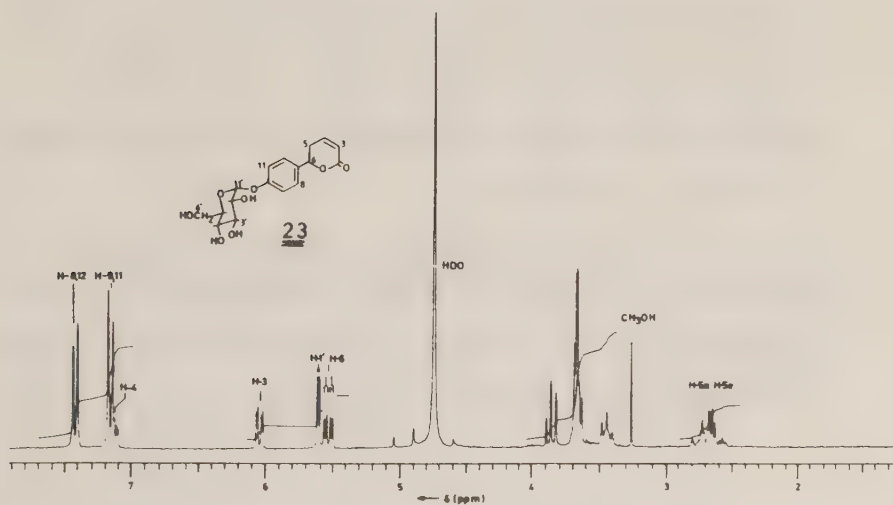


Abb. 19 ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) von **23** in D₂O

Die ^1H -NMR-Spektren von 22 und 23 sind in Abb. 18 und Abb. 19 wiedergegeben, die Signale und ihre Zuordnung in Tabelle 10 zusammengestellt. Die chemische Verschiebung für das H-1' sowie dessen Kopplungskonstante erlauben die eindeutige Strukturfestlegung des α - und β -Glucosids. Die Kopplungskonstanten am anomeren C-Atom betragen für 22 7.5Hz und für 23 3.5Hz. Demnach stellt 22 das β -, 23 das α -Glucosid dar ¹³⁹⁾.

Wie man am Molekülmodell leicht ersehen kann, gelangen im α -Glucosid die aromatischen Protonen H-9 und H-11 in den Bereich des Glucoserestes, während in dem eher 'gestreckten' β -Glucosid die Protonen H-9 und H-11 weniger beeinflusst werden.

Dies ist vermutlich der Grund, warum in 22 H-9 und H-11 bei 0.04 ppm höherem Feld erscheinen als in 23. Da zugleich H-4 aus ungeklärter Ursache eine entgegengesetzte Verschiebung um 0.03 ppm erfährt, wird das Signal von H-4 einmal bei höherem Feld (α -Glucosid) und einmal bei tieferem Feld (β -Glucosid) als die entsprechenden aromatischen Protonen H-9 und H-11 registriert.

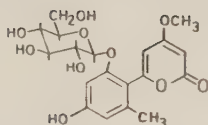
Die in den ^1H -NMR-Spektren auftretenden Signale bei 3.25 ppm werden auf geringe Mengen Methanol zurückgeführt, da die polaren Glycoside 22 und 23 als amorphes Pulver bzw. viskoses Öl hartnäckig Lösungsmittel festhalten.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)] | Kopplungskonstante [J (Hz)]

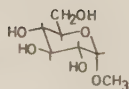
	<u>22</u>	<u>23</u>		<u>22</u>	<u>23</u>
H-8, H-12	7.40	7.40	J _{3,4}	10	10
H-9, H-11	7.08	7.12	J _{3,5a}	2.5	2.5
H-4	7.11	7.09	J _{3,5e}	1	1
H-3	6.02	6.02	J _{4,5a}	2.5	2.5
H-6	5.50	5.51	J _{4,5e}	5	5
H-1'	5.06	5.60	J _{5a,6}	11	11
H-2' }			J _{5e,6}	4.5	5
H-3' }			J _{1',2'}	7.5	3.5
H-4' }	3.85-3.3	3.9-3.3			
H-5' }					
H-6' }					
H-5a }	2.8 -2.5	2.8-2.5			
H-5e }					

Tab. 10 Zuordnung der ¹H-NMR-Daten (250 MHz) für 22 und 23
(gemessen in D₂O)

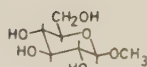
Auch die ¹³C-NMR-Spektren (Tabelle 11) lassen sich gut mit den Strukturen 22 und 23 korrelieren. Zum Vergleich haben wir die entsprechenden Daten von Aloenin (18) und der α - und β -Methylglucoside 25a bzw. 25b in die Tabelle mit aufgenommen.



18



25a



25b

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]

	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>18</u> Lit. 29)	<u>25b</u> Lit. 145)	<u>25a</u> Lit. 145)
C-2	167.02 (s)	166.21			
C-3	121.63 (d)	121.44			
C-4	148.23 (d)	147.30			
C-5	32.42 (t)	32.03			
C-6	80.88 (d)	80.27			
C-7	134.12 (s)	133.19			
C-8, C-12	128.80 (d)	128.29			
C-9, C-11	118.00 (d)	117.82			
C-10	159.39 (s)	158.21			
C-1'	102.39 (d)	98.72	102.7	104.6	100.6
C-2'	75.02 (d)	72.75	74.5	74.6	72.7
C-3'	78.29 (d)	74.46	78.1	77.4	74.7
C-4'	71.52 (d)	70.93	71.0	71.2	71.2
C-5'	78.13 (d)	73.71	78.1	77.3	73.0
C-6'	62.68 (t)	61.98	62.3	62.4	62.2

Tab. 11 Zuordnung der ^{13}C -NMR-Daten (20.15 MHz) der Syntheseprodukte 22 und 23 sowie der Vergleichsverbindungen 18, 25b und 25a

Wie im Falle der Acetylverbindungen 16a und 16b sind den NMR-Spektren (^1H und ^{13}C) von 22 und 23 keinerlei Hinweise auf das Vorliegen von Diastereomeren zu entnehmen.

Da diese Befunde unerwartet waren, haben wir die Verbindungen hochdruckflüssigchromatographisch untersucht: Unter Anwendung der Peak-shaving- und Recycling-Technik gelang es, sowohl 22 als auch 23 in die Diastereomeren aufzutrennen. Aus 22 fällt dabei neben 8 die 6-*epi*-Verbindung an, die wir als epi-8 bezeichnet haben; 23 wird getrennt in 24 und epi-24. Man kann zur HPLC-Trennung auch unmittelbar das im Zuge der Schutzgruppenabspaltung anfallende Glucosidgemisch 22 + 23 einsetzen.

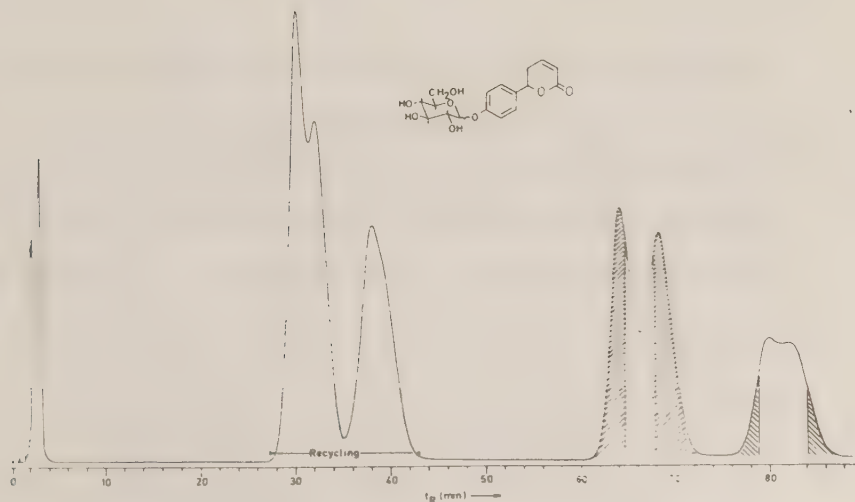
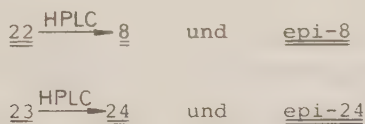


Abb. 20 HPLC-Chromatogramm des Glucosidgemisches 22 + 23

Die wichtigsten physikalisch-chemischen Daten der vier Verbindungen sind zusammen mit den Literaturwerten von Psilotin ⁶²⁾ in Tabelle 12 aufgeführt.

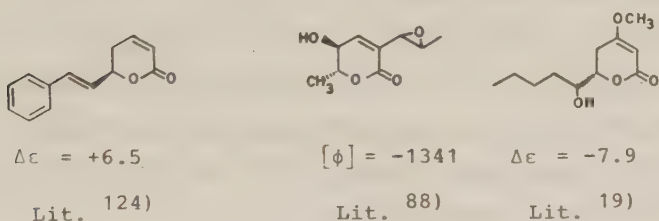
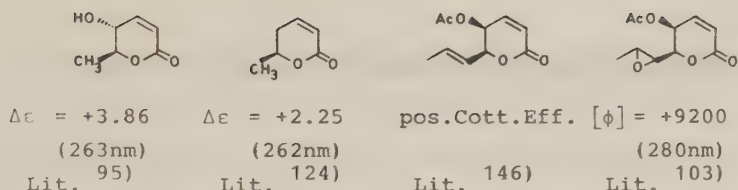
Retentions- zeit t_R (min)	Substanz	$[\alpha]_D^{25}$ in H_2O	Schmp. $^{\circ}C$	CD $[\Delta\epsilon]$ 237nm 272nm	J (für H-1') Hz
64	<u>8</u>	$-133^{\circ}(c=0.2)$	125-127	-5.0 -3.3	7.5
68	<u>epi-8</u>	$+ 8^{\circ}(c=0.2)$	94- 96	+4.4 +2.2	7.5
80	<u>epi-24</u>	$+ 84^{\circ}(c=0.1)$		+4.1 +2.5	3.8
82	<u>24</u>	$+ 20^{\circ}(c=0.1)$		-3.2 -1.7	3.8
	Psilotin	$-145^{\circ}(c=5)$	130-131		5.5

Tab. 12 Physikalisch-chemische Daten von 8, epi-8, 24,
epi-24 und natürlichem Psilotin ⁶²⁾

Die Daten für 8 stimmen gut mit denen des natürlichen Psilotins überein.

Zu klären war jetzt noch die absolute Konfiguration von 8.

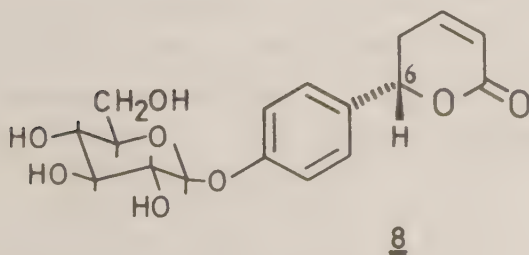
Das Enlactonsystem 6-substituierter 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-one stellt, bedingt durch das Asymmetriezentrum an C-6, einen chiralgestörten Chromophor dar und ist deshalb zur Konfigurationsbestimmung mittels CD-Messung geeignet ¹⁴⁶⁾. Man findet in der Literatur folgende Beispiele der Korrelation zwischen Cotton-Effekt und Konfiguration an C-6 in 5.6-Dihydro- α -pyronen:



Die Phenyl-Carbinol-Anordnung in unseren Verbindungen 8, epi-8, 24 und epi-24 liefert einen vernachlässigbaren Beitrag zum CD-Wert 147).

Wir haben daher die CD-Werte von 8 und 24 sowie deren Epimere epi-8 und epi-24 bei den Wellenlängen 237 nm und 272 nm gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Man beobachtet für 8 und 24 negative, für die epi-Verbindungen entsprechende positive CD-Werte. Mit der aus der Literatur bekannten Korrelation zwischen Cotton-Effekt und Konfiguration läßt sich für 8 und damit nun auch für den Naturstoff die S-Konfiguration an C-6 festlegen.



Zusammenfassung und Diskussion

Aus verschiedenen Pflanzen der Familie Psilotaceae wurde Psilotin (8), ein Gibberellin-Antagonist, isoliert.

Das im Zuge der Strukturermittlung anfallende Aglykon Psilotinin (7) zeigte jedoch keine optische Aktivität, obwohl am C-6 ein Chiralitätszentrum vorhanden war. Da weder CD-Messungen noch Röntgenstruktur-Untersuchungen durchgeführt worden waren, blieb die Frage der absoluten Konfiguration von 8 unbeantwortet.

Wir haben uns deshalb mit dieser Frage beschäftigt und 8 synthetisiert:

Mit Hilfe einer literaturbekannten ⁶⁸⁾, einfachen Methode zur Herstellung von 6-substituierten 4-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-onen und einer von uns ausgearbeiteten Methode zur reduktiven Deoxygenierung in 4-Position wurde das racemische Aglykon 7 ohne prinzipielle Schwierigkeiten aufgebaut.

Etwas problematischer gestaltete sich die Glucosidierung von 7, da alle Standardverfahren wegen der Basenempfindlichkeit des Aglykons versagten. Eine neue Methode der Arylglykosidierung, bei der ein Phenoxyrest mit Hilfe einer trivalenten Phosphorverbindung und Azodicarbonsäureester auf einen Zucker übertragen wird, ermöglichte die Glucosidierung von 7. Ein dabei aufgetauchtes Schutzgruppenproblem haben wir dann durch Verwendung der säurelabil geschützten Glucose 20 gelöst.

Die bei der Glucosidierung anfallenden α - und β -Glucoside ließen sich dann hochdruckflüssigchromatographisch weiter in die entsprechenden 6-epi-Verbindungen auftrennen. Die beiden Glucoside 8 und epi-8 fielen dabei kristallin an. Durch Vergleich physikalischer Daten (Drehwert, Schmelzpunkt) mit publizierten Werten für Psilotin konnte 8 eindeutig dem Naturstoff zugeordnet werden. CD-Messungen lieferten für 8 einen positiven und für epi-8 einen entsprechenden negativen Cotton-Effekt. Damit konnten wir mit Hilfe literaturbekannter Daten für den Naturstoff die S-Konfiguration an C-6 festlegen.

Zur Gewinnung größerer Substanzmengen für eventuelle biologische Versuche müßte die Synthese an einigen Stellen optimiert werden.

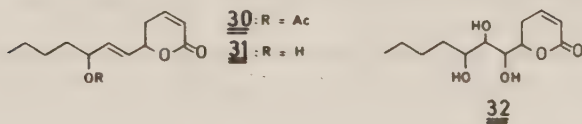
Da die Bildung des Nebenproduktes 11a bereits durch eine geänderte Versuchsdurchführung verhindert werden konnte, müßten sich Bestrebungen, die Gesamtausbeute zu erhöhen, auf den Reaktionsschritt der Enttosylierung von 11 nach 12 konzentrieren. Gegebenenfalls wäre auch zu prüfen, ob das Nebenprodukt 12a in 12 überführbar ist. Eine Möglichkeit hierin sehen wir in folgender Reaktionssequenz:

Phenylselenierung der 3-Position, Oxidation und Elimination 148).

2.3.3. Synthese von Umuravumbolid und Epiumuravumbolid

Die in Zentralafrika weit verbreitete Arzneipflanze Iboza riparia - bekannt als Umuravumba - gehört zur Familie der Labiatae und wird gegen eine Reihe von Krankheiten verwendet: Zum Beispiel Malaria, Diarrhö, Fieber und Schmerzen ¹⁴⁹⁾.

Eine kürzlich durchgeführte Analyse der Inhaltsstoffe führte zur Isolierung von drei α -Pyronen ⁵²⁾: 30, 31 und 32.



Auf die Stereochemie der Verbindungen 30 - 32 wird in der Literatur nicht eingegangen. Bemerkenswert ist, daß keine der drei Verbindungen optische Aktivität besitzt, obwohl zwei beziehungsweise vier chirale Zentren vorhanden sind. Nur für 32 wurden drei verschiedene Stereoisomere im GC-MS-Experiment nachgewiesen.

Es lag nahe, die Synthese von 30 und 31 unter Verwendung der am Psilotinin (7) erprobten Methode zu versuchen.

Der hierzu benötigte Aldehyd 38 wurde aus der unsymmetrischen C₄-Einheit 33 aufgebaut (Abb. 21). Da im Zuge der Synthese eine zweite allylische OH-Funktion entsteht, müssen zwei unterschiedliche Schutzgruppen verwendet werden. Wir haben uns für die bei der Psilotinin-Synthese bewährte MTM-Schutzgruppe entschieden.

Ausgehend von kommerziellem Butendiol haben wir den Monotetrahydropyranylether 33 hergestellt. Die Oxidation von 33 zu 34 wurde nach zwei Verfahren durchgeführt: Nach Corey ¹⁵⁰⁾ mit Pyridinchlorochromat/Natriumacetat und mit MnO₂ ¹⁵¹⁾.

Hinsichtlich der Produktreinheit und Ausbeuten (ca. 70%) sind beide Verfahren vergleichbar, die Aufarbeitung bei der Braunsteinoxidation ist jedoch einfacher.

Bei der Umsetzung von 34 mit Butylmagnesiumbromid ist wegen des Asymmetriezentrum der THP-Gruppe mit der Bildung von Diastereomeren zu rechnen. Weder im ¹H-NMR-Spektrum noch durch GC- oder DC-Analyse waren Hinweise darauf zu erhalten. Für die weiteren Umsetzungen ist dies jedoch bedeutungslos, weil auf der Stufe des Alkohols 37 die THP-Schutzgruppe wieder abgespalten wird.

Zum Schutz der allylischen sekundären OH-Funktion in 35 haben wir - wie oben schon erwähnt - die bewährte MTM-Schutzgruppe verwendet ¹³⁰⁾. Sie hat den Vorteil, daß sie später in neutralem Milieu unter methylierenden Bedingungen abgespalten werden kann und zuvor sowohl unter Basen- als auch unter

Säureeinfluß stabil ist, was für die Reaktion $\underline{36} \rightarrow \underline{37}$ von besonderer Wichtigkeit ist.

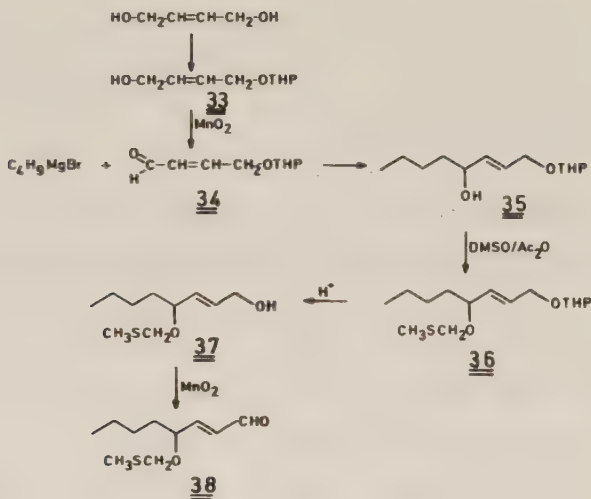
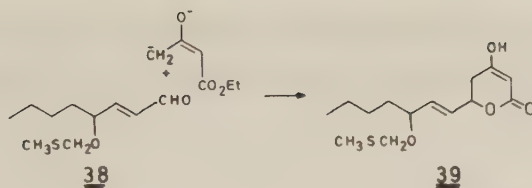


Abb. 21 Synthese von 38

Die THP-Gruppe kann leicht unter aciden Bedingungen gespalten werden. Der Allylalkohol 37 wurde dann wie 33 mit MnO_2 zum α,β -ungesättigten Aldehyd 38 oxidiert.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 38 erkennt man das AB-System der diastereotropen Methylenprotonen aus der $-\text{O-CH}_2\text{-S-}$ Gruppierung bei 4.7 und 4.5 ppm mit einer geminalen Kopplung von ca. 11 Hz.



Die Umsetzung von 38 mit dem Dianion des Acetessigesters und anschließende Cyclisierung erzeugt am C-6 des Pyronringes ein neues chirales Zentrum. Es war daher zu erwarten, daß Verbindung 39 in beiden diastereomeren Formen als Gemisch anfällt. Die in 42%-iger Ausbeute isolierte Verbindung 39 verhielt sich chromatographisch einheitlich.

Der MS-Zerfall von 39 ist mit der Struktur in voller Übereinstimmung. Die Fragmentierung greift bevorzugt am Pyronring oder der Methylthiomethylether-Gruppe an und kann folgendermaßen formuliert werden (Abb. 22).

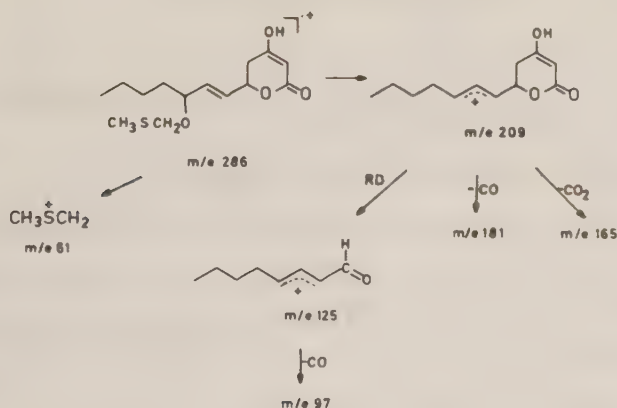


Abb. 22 MS-Zerfall von 39 (RD: Massenspektrometrischer Retro-Dien-Zerfall)

Das Ion bei m/e 125 kommt durch eine für α -Pyrone typische ^{152,153} Retro-Dien (= RD) -Spaltung des Fragments bei m/e 209 zustande.

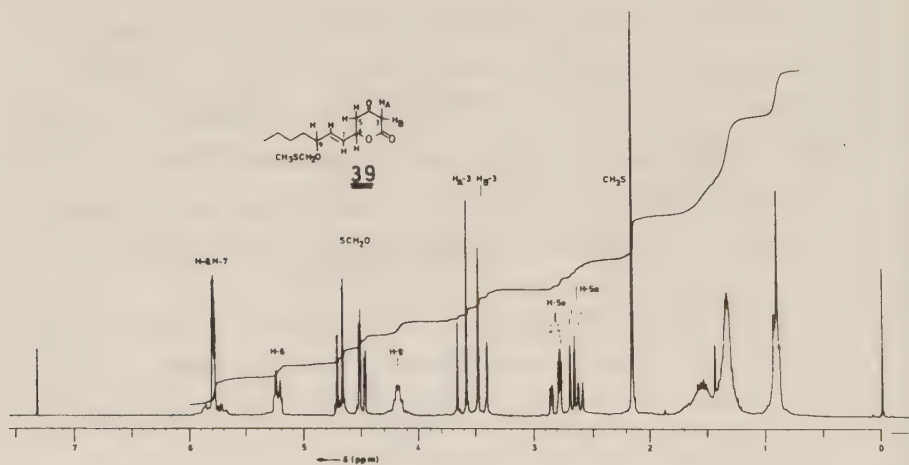


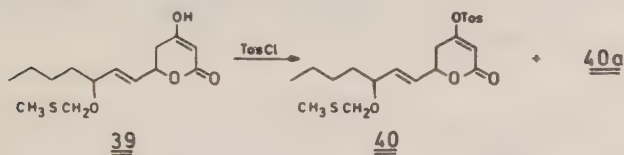
Abb. 23 ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) von 39

Ebenso wie das Massenspektrum ist das ¹H-NMR-Spektrum in voller Übereinstimmung mit der Struktur (Abb. 23). Es erscheint das AB-System der Methylenprotonen aus der OCH₂S-Gruppe neben der geminalen Kopplung mit einer geringen Aufspaltung. Daß es sich hierbei um kein durch Spin-Kopplung hervorgerufenen Splitting handelt, konnte durch Einstrahl-experimente nachgewiesen werden. Man kann diese Verdopplung der Signale als einen Hinweis auf die beiden Diastereomeren oder, bedingt durch die Größe des Schwefelatoms, auf das

Vorliegen zweier Konformationsisomere deuten. Der gleiche Effekt, wenn auch in viel geringerem Ausmaß, ist am Signal von H-5e zu beobachten. Betrachtungen am Molekülmodell zeigen, daß bei äquatorialer Lage des Substituenten an C-6 - die Kopplungsverhältnisse am H-5a ($dd, J_1=18\text{Hz}, J_2=10\text{Hz}$) beweisen dies - H-5e je nach Anordnung der Methylthiomethoxy-Gruppe mehr oder weniger stark beeinflusst wird.

Die Tosylierung von 39 zu 40 mit Toluolsulfonsäurechlorid in überschüssigem Pyridin ist wie bei der Synthese des Psilotinins von der Bildung eines Nebenproduktes 40a begleitet.

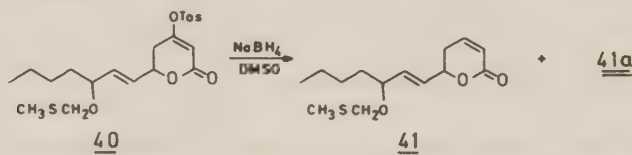
(Zur Struktur vergl. S. 29).



Dieses Nebenprodukt besitzt aufgrund der spektroskopischen Untersuchung offensichtlich eine zu 11a analoge Struktur. Seine Bildung kann durch Verwendung von THF als Lösungsmittel für die Tosylierung vermieden werden.

Die spektroskopischen Daten für 40 entsprechen den Erwartungen. Es wird dabei die für 39 diskutierte Signalverdopplung der diastereotropen Protonen aus der OCH_2S -Gruppe auch bei 40 beobachtet.

Die reduktive Detosylierung von 40 zu 41 lässt sich problemlos mit NaBH_4 in DMSO durchführen: Das dabei entstehende Nebenprodukt 41a ist, wie ^1H -NMR- und MS-Untersuchungen zeigen, das 3.4-Dihydroderivat von 41.



Auch im ^1H -NMR-Spektrum von 41 (Abb. 24) wurden für die Methylenprotonen an der Schutzgruppe die gleichen Phänomene beobachtet wie bei 39 und 40.

Ebenso entspricht das MS-Spektrum von 41 in jeder Beziehung der an 39 beobachteten Fragmentierung.

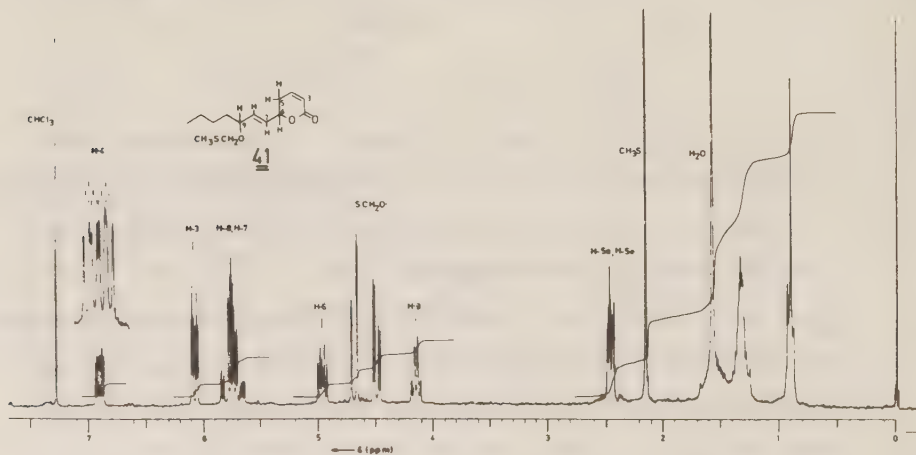
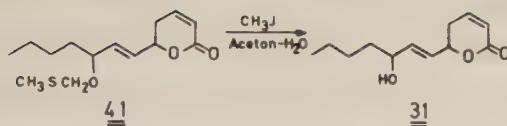


Abb. 24 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 41



Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde 41 mit überschüssigem Methyljodid in feuchtem Aceton erhitzt: Das in 75%-iger Ausbeute anfallende Produkt ist dünnschichtchromatographisch einheitlich.

Das Massenspektrum von 31 stimmt - von geringen gerätebedingten Intensitätsunterschieden abgesehen - mit den Literaturdaten von Deacetylumuravumbolid ⁵²⁾ voll überein. Die Fragmentierung läßt sich anhand der generellen Fragmentierungsmechanismen folgendermaßen formulieren (Abb. 25):

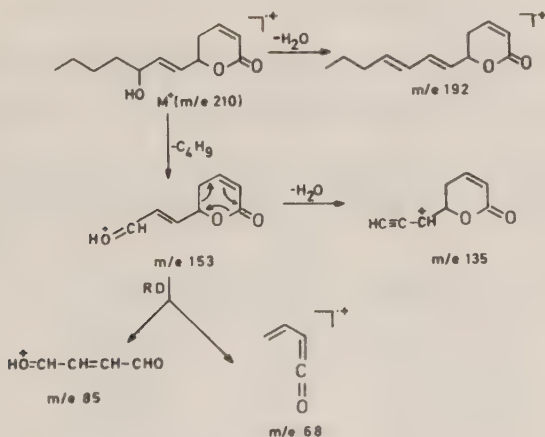


Abb. 25 MS-Zerfall von 31 (=Deacetylumuravumbolid)

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 26) von 31 lieferte ebenso wie das Acetylderivat 30 keinen Hinweis auf ein Diastereomerengemisch.

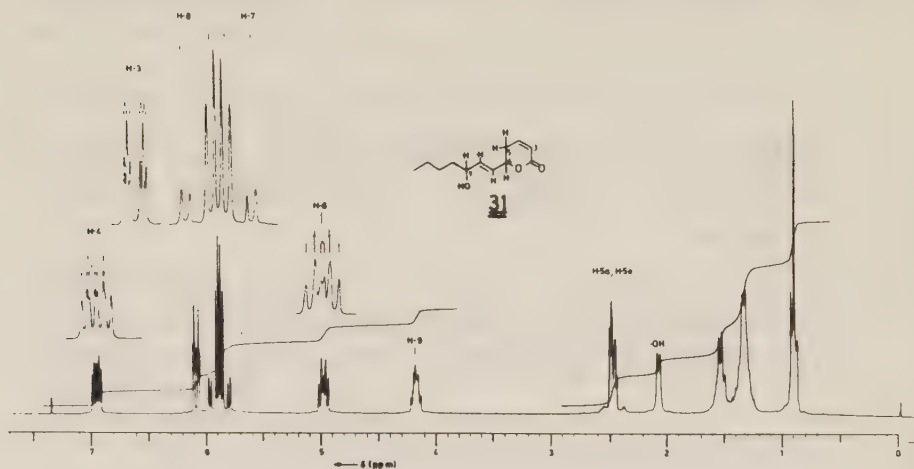


Abb. 26 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 31

Für die Signalzuordnung wurden Einstrahlexperimente mit herangezogen; die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonst. [J (Hz)]	
<u>31</u>	<u>30</u>	<u>31</u>	<u>30</u>
H-4	6.89 (1H, ddd)	6.90 (1H, ddd)	$J_{3,4}$ 10 10
H-3	6.07 (1H, ddd)	6.07 (1H, ddd)	$J_{3,5a}$ 2 2.5
H-8	5.92 (1H, ddd)	5.81 (2H, m)	$J_{3,5e}$ 2 1
H-7	5.81 (1H, dd)		$J_{4,5a}$ 4 3.5
H-6	4.96 (1H, ddd)	4.94 (1H, m)	$J_{4,5e}$ 5 5
H-9	4.18 (1H, m)	5.27 (1H, m)	$J_{5a,6}$ 10 9
H-5a	2.46 (2H, m)	2.46 (2H, m)	$J_{5e,6}$ 5.5 5.5
H-5e			
H-10	1.56 (2H, m)	1.63 (2H, m)	$J_{6,7}$ 5.5 5.5
H-11, 12	1.32 (4H, m)	1.31 (4H, m)	$J_{6,8}$ 1 1
H-13	0.93 (3H, t)	0.90 (3H, t)	$J_{7,8}$ 16 16
$\text{CH}_3\text{C=O}$		2.08 (3H, s)	$J_{8,9}$ 5 5

Tab. 13 ^1H -NMR-Daten (250 MHz) von 31 und 30

Den ersten eindeutigen Hinweis dafür, daß in 31 und 30 keine reinen Substanzen, sondern Diastereomere vorliegen, lieferten die ^{13}C -NMR-Spektren von 31 und dessen Acetylderivat 30 (Tab. 14).

Man erkennt eine "Verdopplung" der Signale aller C-Atome im Bereich der beiden chiralen Zentren. Das Intensitätsverhältnis dieser Signale ist etwa 3:2. Die Signale wurden aufgrund von off-resonance- und single-off-resonance-Versuchen zugeordnet.

C-Atom	<u>30</u>		<u>31</u>	
	Intensitätsverhältnis		Intensitätsverhältnis	
	3	2	3	2
2	163.86 (s)		164.16 (s)	
3	121.74 (d)		121.67 (d)	
4	144.64 (d)		144.95 (d)	
5	29.68 (t)		29.80 (t)	
6	76.87 (d)	77.24 (d)	77.47 (d)	77.56 (d)
7	128.74 (d)	129.12 (d)	126.82 (d)	126.85 (d)
8	132.17 (d)	132.42 (d)	137.25 (d)	137.39 (d)
9	73.45 (d)	73.65 (d)	71.77 (d)	71.81 (d)
10	33.98 (t)		36.88 (t)	36.93 (t)
11	27.18 (t)		27.49 (t)	27.52 (t)
12	22.44 (t)		22.63 (t)	
13	13.93 (q)		14.04 (q)	
Acetyl	170.44 (s)			
	21.22 (q)			

Tab. 14 ^{13}C -NMR-Daten von 30 und 31 und deren Zuordnung

Da herkömmliche chromatographische Verfahren keine Trennung ermöglichten, haben wir auch hier die Hochdruckflüssigchromatographie eingesetzt: An einer Kieselgelphase gelang die Auftrennung von 31 in die beiden Diastereomeren 31a und 31b. Am Diastereomerengemisch 30 blieben dagegen alle Trennversuche erfolglos.

Mit einer Mikroporasil[®]-Säule und Cyclohexan/Essigester 1:1 bei einem Fluß von 2 ml/min wurden folgende Retentionszeiten registriert:

	<u>Retentionszeit</u>	<u>Integral</u>
<u>31a</u>	5.91 min	ca. 60%
<u>31b</u>	6.80 min	ca. 40%

Die ¹H-NMR-Spektren von 31a und 31b sind nicht unterscheidbar und mit dem Spektrum von 31 identisch.

Wie erwartet, zeigen die ¹³C-NMR-Spektren jetzt keine "verdoppelten" Signale mehr. Da eine Auftrennung von 30 nicht gelang, haben wir die entsprechenden reinen Acetylestere 30a und 30b durch Acetylierung von 31a beziehungsweise 31b hergestellt. Auch bei 30a und 30b sind die ¹H-NMR-Spektren nicht zu unterscheiden und die ¹³C-NMR-Spektren entsprechen denen reiner Verbindungen.

Eine Zuordnung der vorliegenden Isomeren zu natürlichem Umuravumbolid beziehungsweise Deacetylumuravumbolid läßt sich wegen der sehr geringen physikalisch-chemischen Unterschiede der epimeren Verbindungen alleine aufgrund der Literaturangaben nicht treffen. Natürliches Umuravumbolid stand uns als Vergleichssubstanz leider nicht zur Verfügung.

2.3.4. Deoxygenierung durch Reduktion von Campfersulfonaten

Nach den positiven Ergebnissen der reduktiven Detosylierung und den Erfahrungen bei der Diastereomerentrennung haben wir in ersten Vorversuchen diese Reaktion auch auf chirale Sulfonate ausgedehnt.

Dabei wurde der Gedanke verfolgt, durch Verwendung optisch aktiver Campfersulfonsäure das Enolsulfonat racemischer 6-substituierter Dihydropyrone herzustellen, um nach der Diastereomerentrennung und reduktiven Entfernung der Sulfonatgruppen zu den reinen 6S- beziehungsweise 6R-Enantiomeren zu gelangen (Abb. 27).

Diese Reaktionssequenz würde - ausgehend von der SEEBACH-MEYER-Methode ⁶⁸⁾ - optisch aktive 6-substituierte 5.6-Dihydro- α -pyrone generell zugänglich machen.

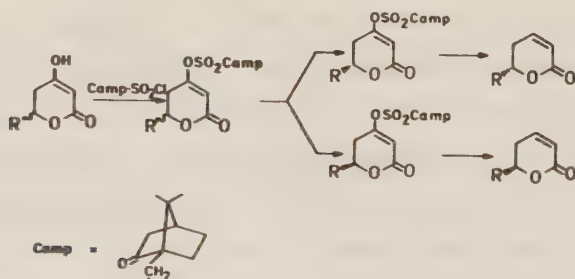


Abb. 27 Synthese optisch aktiver Pyrone über Campfersulfonate

E.J.COREY hat nach einem ähnlichen Schema optisch aktive Allene hergestellt ¹⁵⁴⁾. Tert.-Butylacetylen wurde mit 1.1-Dimethyl-propionaldehyd zu einem racemischen Alkincarbonol umgesetzt, das dann mit optisch aktivem Campfersulfonsäurechlorid zum Gemisch der diastereomeren Campfersulfonate verestert wurde. Eine Trennung der Diastereomeren durch fraktionierte Kristallisation und anschließende Reduktion mit LiAlH_4 lieferte die optisch aktiven Allene.

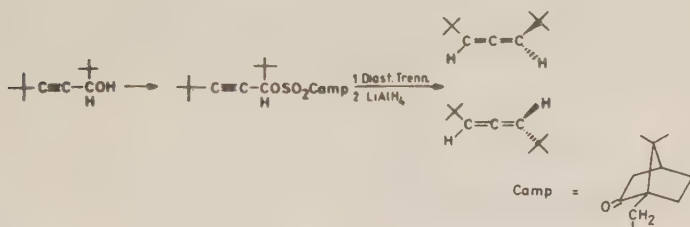
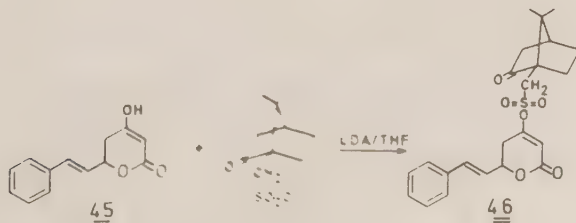


Abb. 28 Synthese optisch aktiver Allene nach COREY ¹⁵⁴⁾

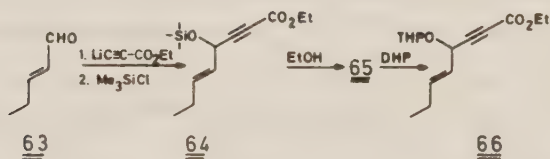
Wir haben in einem ersten Versuch 4-Hydroxygoniothalamin (45) (leicht zugänglich aus Acetessigester und Zimtaldehyd) mit (+)-Campfersulfonsäurechlorid zum Campfersulfonat (46) umgesetzt. Ziel war die Synthese von (+)-Goniothalamin (6), das bisher erst einmal auf sehr aufwendige Weise hergestellt werden konnte ⁵⁸⁾.



Pent-2-en-al (63) ist einfach aus 1.4-Butendiol über Chlorbutenol, Pent-2-en-ol und Oxidation zugänglich ¹⁸⁸⁾.

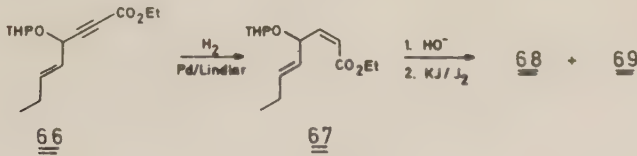
Zur Kettenverlängerung haben wir nicht das Propinsäuredianion ¹⁸⁹⁾, sondern das Anion des Propinsäureethylesters ¹⁹⁰⁾ eingesetzt; da letzteres im Gegensatz zum Dianion der Propinsäure in THF löslich ist, läßt sich auf diese Weise das Arbeiten mit HMPA vermeiden.

Um die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes zu vereinfachen und um ein destillierbares Produkt zu erhalten, wurde die sekundäre allylische OH-Gruppe vorübergehend als Silylether geschützt.



Die anschließende Überführung des Silylethers in den entsprechenden THP-Ether verlief glatt und in guten Ausbeuten (ca. 65% aus 63). Mit Einführung der chiralen THP-Schutzgruppe war zu erwarten, daß 66 in Form eines Diastereomeren-gemisches anfällt. Das DC-einheitliche Produkt zeigte denn auch im ^1H -NMR-Spektrum eine deutliche Signalverdopplung, die praktisch an allen Protonen erkennbar war (Tabelle 19 Seite 88)

Die Hydrierung von 66 nach Lindlar ¹⁹¹⁾ lieferte in guter Ausbeute (ca. 90%) den cis,trans-Dienester 67, der ebenfalls - wie das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 34) zeigt - als Diastereomerengemisch vorlag.



Die wichtigsten spektroskopischen Daten von 64 - 67 sind in Tabelle 19 aufgeführt; sie sind in voller Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

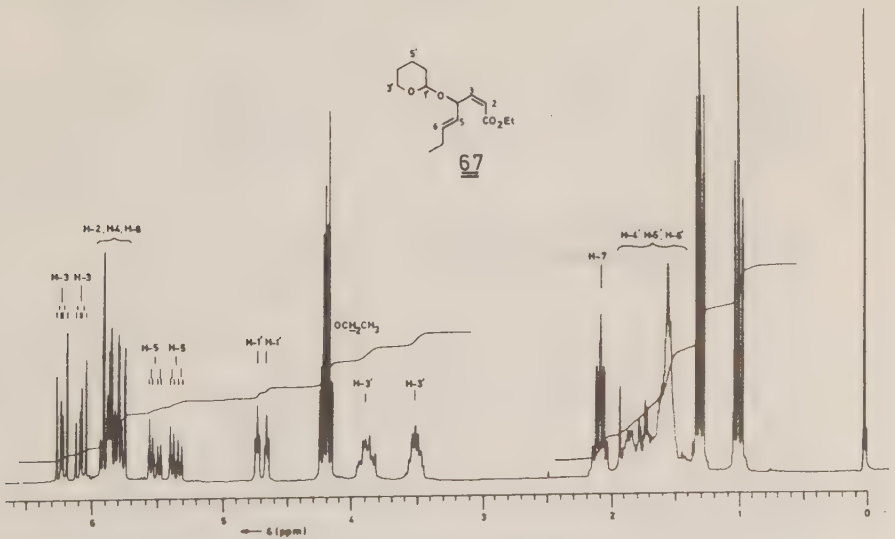


Abb. 34 ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) von 67

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]

	<u>64</u>	<u>65</u>	<u>66</u>	<u>67</u>
H-8	1.0	1.03	1.03 1.02	1.00 + 1Hz
H-7	1.05	2.12	2.05-2.2	2.0-2.2
H-6	5.8	5.96	6.00 5.89	5.7-5.9
H-5	5.4	5.58	5.57 5.43	5.51
H-4	4.85	4.96	5.03 4.90	5.7-5.9
H-3	-	-	-	6.22 6.07
H-2	-	-	-	5.7-5.9
H-1'	-	-	4.97 4.75	4.72 4.64
H-3'	-	-	3.75-4.0 3.45-3.65	3.75-3.95 3.40-3.65
H-6';H-5';H-4'	-	-	1.5 -2.0	1.5 -2.0
CH ₃ Si	0.2	-	-	-
OCH ₂ CH ₃	4.15	4.24	4.23 + 1.5Hz	4.21 4.20
OCH ₂ CH ₃	1.3	1.33	1.32 1.31	1.31 + 1.2Hz

Kopplungskonstanten [J (Hz)]

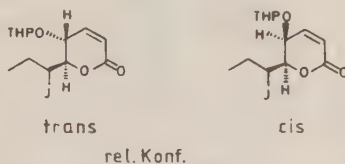
J _{2,3}				11.0
J _{2,4}				1.5
J _{3,4}				8.5
J _{4,5}	6	6.0	7.5 6.0	7.0 5.5
J _{4,6}		1.2	1.0 1.2	1.2
J _{5,6}	15	15.0	15.0 15.5	15.0 15.5
J _{5,7}		1.5	1.5	1.5
J _{6,7}	6	6.0	6.0	6.0
J _{7,8}	8	7.5	7.5	7.5

Tab. 19 ¹H-NMR-Daten von 64, 65, 66 und 67

VAN TAMELEN und SHAMMA ¹⁹²⁾ diskutieren als Mechanismus für die Jodlaktonisierung die Bildung eines Jodonium-Ions, das durch intramolekularen Angriff des Carboxylatanions stereospezifisch zum Halolakton reagiert.

Die Regiospezifität wird von elektronischen und stereochemischen Faktoren beeinflusst.

Allgemein ergeben γ, δ -ungesättigte Säuren γ -Laktone, während α, ϵ -ungesättigte Säuren δ -Laktone bilden ¹⁹³⁾. In unserem Fall sind (ohne Berücksichtigung der chiralen THP-Schutzgruppe) zwei Diastereomere zu erwarten.



Die abgebildeten Strukturformeln der im Zuge dieser Synthese hergestellten Verbindungen 68 - 79 geben die relative Konfiguration wieder.

Zur Jodlaktonisierung bieten sich zwei Verfahrensweisen an:

- a) $\text{NaHCO}_3/\text{J}_2/\text{H}_2\text{O}$ ¹⁹⁴⁾ und
- b) $\text{J}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ ¹⁹⁵⁾.

Vorversuche zeigten, daß unter den Bedingungen von b) kein definierbares Produkt entstand.

Wir haben deshalb nach Methode a) gearbeitet und die bei der Verseifung des Esters 67 anfallende wäßrige Lösung sofort zur Jodlaktonisierung verwendet.

Nach chromatographischer Aufarbeitung fielen zwei kristalline Produkte 68 (20%, Schmp. 146-148 °C) und 69 (40%, Schmp. 84-85 °C (Zers.)), an, bei denen es sich offensichtlich um die beiden obengenannten Diastereomeren handelt:

Die MS-Spektren von 68 und 69 sind praktisch identisch und entsprechen den Erwartungen. Für 68 wird die in Abb. 35 dargestellte MS-Fragmentierung diskutiert.

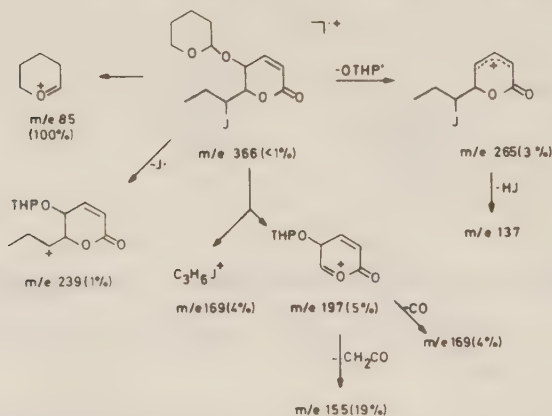


Abb. 35 MS-Zerfall von 68 (Werte in Klammern geben die relative Intensität an)

68 und 69 zeigen sehr ähnliche IR-Spektren, die eine für α,β -ungesättigte δ -Laktone typische Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} aufweisen. Unterschiede sind nur im 'Fingerprint'-Gebiet festzustellen.

Weitere Strukturinformationen insbesondere über die sterische Anordnung der Substituenten lieferten die ^1H -NMR-Spektren.



Abb. 36 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 68

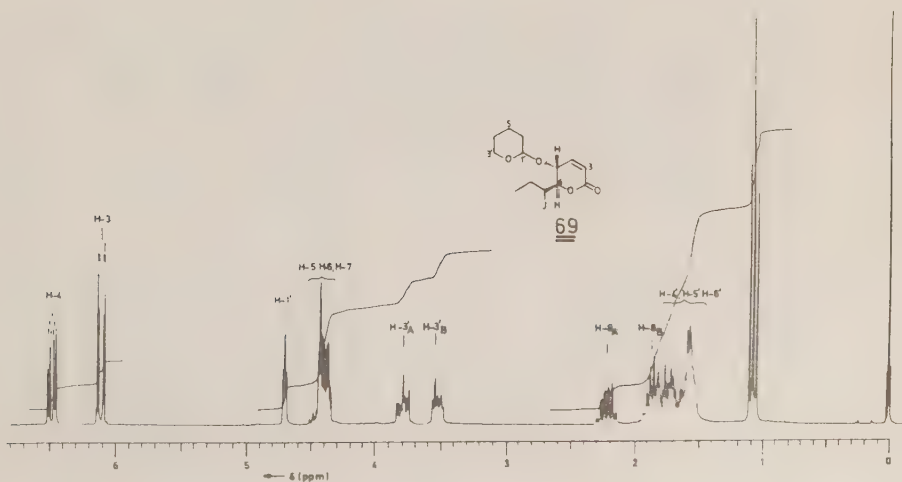
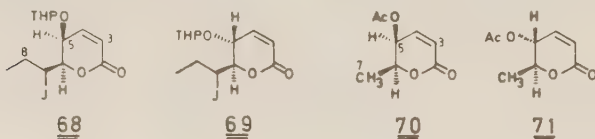


Abb. 37 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 69

Im ^1H -NMR-Spektrum von 69 (Abb. 37 Seite 91) erkennt man gegenüber 68 (Abb. 36) an H-4 eine deutliche Verschiebung nach hohem Feld sowie für H-3 eine 'zusätzliche' allylische Kopplung von 2.1 Hz. Daraus läßt sich für H-5 eine axiale Stellung in 69 und eine äquatoriale in 68 ableiten ¹⁹⁶⁾. Eine kleine Kopplung ($J=2.5\text{Hz}$) zwischen H-5 und H-6 in 68 spricht ebenfalls für diese Zuordnung. Ein Vergleich der ^1H -NMR-Daten von 68 und 69 sowie der Literaturwerte für 70 und 71 (Tabelle 20) zeigt eine gute Übereinstimmung.

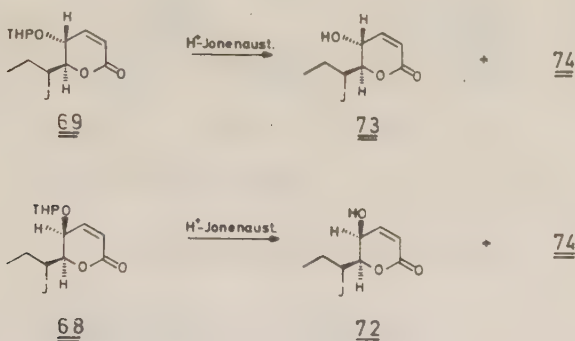


Chemische Verschiebungen [δ (ppm)] Kopplungskonst. [J (Hz)]

	<u>68</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>71</u>		<u>68</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>71</u>
H-3	6.09	6.12	6.11	6.10	$J_{3,4}$	9.5	11.0	9.7	9.9
H-4	7.11	6.51	6.95	6.79	$J_{3,5}$		2.1		1.4
H-5	4.58	4.3-	5.19	5.29	$J_{4,5}$	6.0	4.0	5.8	3.3
H-6	4.45	4.5	4.68	4.60	$J_{5,6}$	2.5		2.9	6.8
H-7	4.41				$J_{6,7}$	10.5			
H-8 _A	2.27	2.23			$J_{7,8A}$	2.2	2.0		
H-8 _B	1.94	1.87			$J_{7,8B}$	8.0	8.0		
H-9	1.10	1.08			$J_{8A,8B}$	15.0	15.0		
					$J_{8A,9}$	7.0	7.5		
					$J_{8B,9}$	7.0	7.5		

Tab. 20 ^1H -NMR-Daten von 68, 69, 70 ¹⁶⁶⁾ und 71 ¹⁶⁶⁾

68 und 69 wurden zur Abspaltung der Schutzgruppen mit Säure behandelt. Da 5-Hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one sowohl in saurem als auch in basischem Milieu sehr leicht eine Ringkontraktion erfahren ⁹⁵⁾, haben wir mit einem sauren Ionenaustauscher (Amberlite [®], IR-120/H⁺, Fa.SERVA) unter möglichst schonenden Bedingungen gearbeitet.



Die Diastereomeren 72 und 73 isoliert man mit ca. 30%iger Ausbeute, dabei fällt 73 kristallin an (Schmp. 65-66 °C).

In den sehr ähnlichen IR-Spektren von 72 und 73 erscheint jeweils eine OH-Bande bei 3400 cm⁻¹; die Carbonylbande bei 1720 cm⁻¹ zeigt, daß in beiden Fällen das 6-Ringlaktone erhalten geblieben ist.

Die Massenspektren von 72 und 73 zeigen die gleichen Fragmentationen, jedoch Unterschiede in ihrer Intensität. Für den MS-Zerfall von 72 und 73 diskutieren wir das in Abb. 38 dargestellte Fragmentierungsschema:

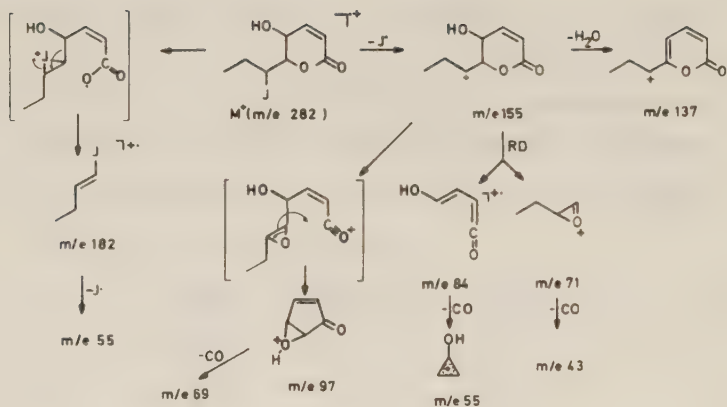


Abb. 38 MS-Zerfall von 72 und 73 (RD: Massenspektrometrischer Retro-Dien-Zerfall)

Der MS-Zerfall erfolgt durch Verlust eines Jodradikals und anschließende Retro-Dien-Spaltung oder durch Ringöffnung unter Bildung eines Jodonium-Ions mit anschließender α -Spaltung zum Fragment bei m/e 182.

Die ^1H -NMR-Spektren (Abb. 39 und 40) sind gut mit den entsprechenden THP-Ethern 68 und 69 korrelierbar.

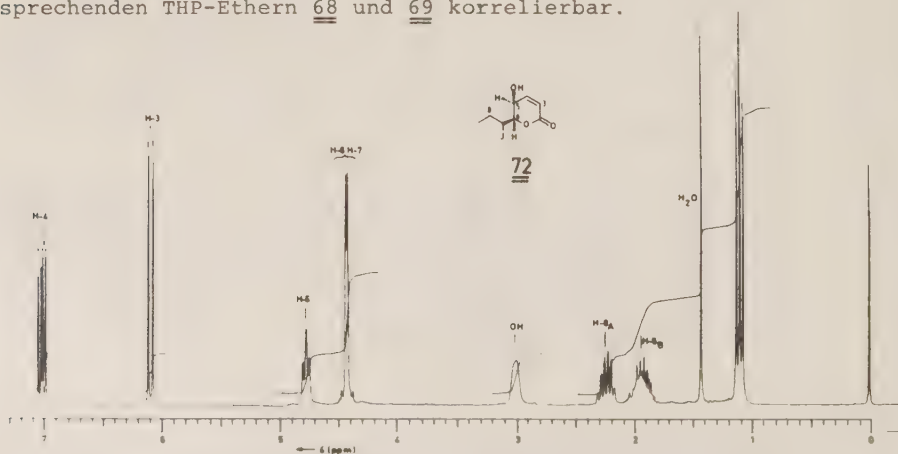
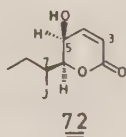
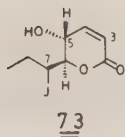


Abb. 39 ^1H -NMR-Spektrum von 72



Abb. 40 ^1H -NMR-Spektrum von 73



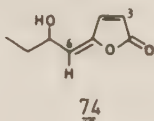
Chemische Verschiebungen [δ (ppm)] | Kopplungskonst. [J (Hz)]

	<u>72</u>	<u>73</u>		<u>72</u>	<u>73</u>
H-3	6.10	6.12	$J_{3,4}$	9.5	11.0
H-4	7.03	6.38	$J_{3,5}$		2.1
H-5	4.78	4.25	$J_{4,5}$	6.0	4.0
H-6	4.35-4.5	4.52	$J_{4,6}$		0.8
H-7		4.43	$J_{5,6}$		5.2
H-8 _A	2.25	2.21	$J_{6,7}$		9.5
H-8 _B	1.8 - 2.0	1.89	$J_{7,8_A}$	2.0	2.1
H-9	1.11	1.10	$J_{7,8_B}$		8.0
			$J_{8_A,8_B}$	15.0	
			$J_{8_A,9}$	7.0	7.2
			$J_{8_B,9}$	7.0	7.2

Tab. 21 ^1H -NMR-Daten von 72 und 73

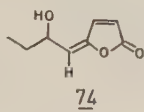
Für ein Nebenprodukt, das bei der Abspaltung der Schutzgruppe in nicht unbeträchtlicher Menge (ca. 20%) entsteht, diskutieren wir Struktur 74: Der Test auf Halogen (Beilsteinprobe) verlief negativ und beweist somit die Abwesenheit von Jod. Im IR-Spektrum ist eine OH-Bande (3440 cm^{-1}) zu erkennen; die Lage der Carbonylbande bei 1750 cm^{-1} mit 1780 (sh) deutet auf ein α,β -ungesättigtes 5-Ringlaktone (126).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 41 Seite 97) fällt auf, daß im Vergleich zu 72 und 73 H-4 deutlich nach tieferem Feld verschoben ist und außer der kleiner gewordenen Kopplung zu H-3 nur noch eine sehr kleine Dublettaufspaltung zeigt. Proton H-6 ist um mehr als 1 ppm nach tieferem Feld geshiftet und ist jetzt in einem für Olefine typischen Bereich. Die diastereotropen Protonen H-8_A und H-8_B besitzen eine annähernd gleiche chemische Verschiebung und die Kopplungen zu H-7 sind für beide gleich. Für 74 wird deshalb eine 4-Ylidenbutenolid-Struktur vorgeschlagen.



Die Orientierung an der exocyclischen Doppelbindung ergibt sich aus der großen Kopplungskonstanten über fünf-Bindungen ($J_{3,6}=1.8\text{ Hz}$), die eine trans,trans-Anordnung wahrscheinlich macht ($^5J_{tt}=1.30\text{ Hz}$, $^5J_{tc}=0.60\text{ Hz}$ (196)).

In Einklang mit dieser Struktur sind das Massenspektrum
(Abb. 42 und 43 Seite 98) sowie die UV-Daten:

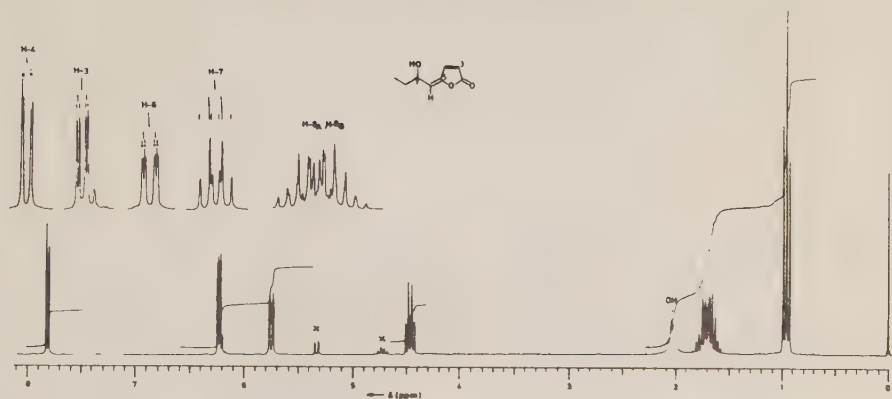


$\lambda_{\max}$ 274 nm

$\lambda_{\max}$ 270 nm 197)

$\epsilon = 21000$

$\epsilon = 23000$



x) nicht näher identifizierte Verunreinigung

Abb. 41 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 74

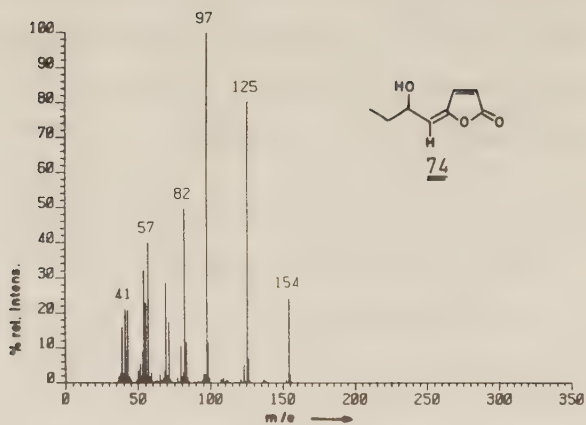


Abb. 42 Massenspektrum von 74

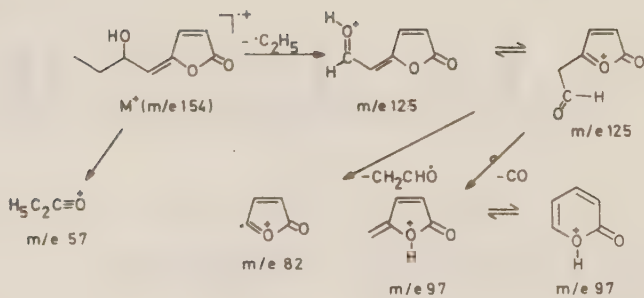
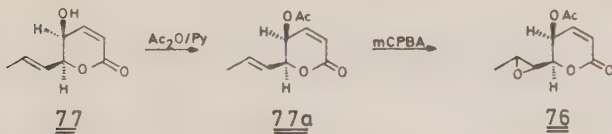


Abb. 43 MS-Zerfall von 74

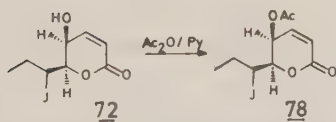
Eine ähnliche Ringkontraktion wurde am 7.8-Deoxy-tetrahydro-asperlin 75 gefunden ¹⁹⁸⁾; man diskutiert einen analogen Mechanismus, wie ihn BARTON und KING ¹⁹⁹⁾ für die Halohydrin-Ester-Umlagerung an Steroiden aufgefunden haben. Es ist anzunehmen, daß die Bildung von 74 aus 72 beziehungsweise 73 entsprechend verläuft.



Auf dem Weg zum Asperlin (76), einem antibiotisch aktiven Metaboliten aus dem Pilz *Aspergillus nidulans* ⁹⁾, stellt das aus verschiedenen Pilzkulturen isolierte Phomalakton (77) ^{91,94)} offensichtlich eine wichtige biogenetische Zwischenstufe dar. Die Synthese von 76 aus 77 ist beschrieben ¹⁹⁸⁾.



Lit. 198)



Wir haben 72 mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert und das kristalline Acetat 78 (Schmp. 77-78 °C) erhalten. Wie erwartet, erfahren dabei die Protonen H-4 und H-3 im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 44) eine geringe, H-5 eine große Verschiebung nach tiefem Feld.

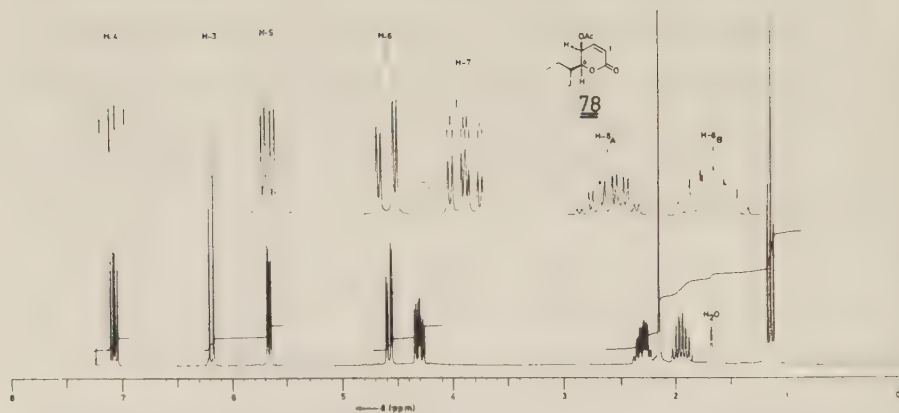
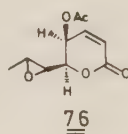
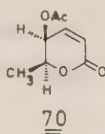
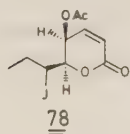


Abb. 44 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 78



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)] Kopplungskonst. [J (Hz)]

	<u>78</u>	<u>70</u>	<u>76</u>		<u>78</u>	<u>70</u>	<u>76</u>
H-3	6.21	6.11	6.22	$J_{3,4}$	9.5	9.7	10.0
H-4	7.11	6.95	7.08	$J_{4,5}$	6.0	5.8	5.5
H-5	5.68	5.19	5.33	$J_{5,6}$	2.5	2.9	3.0
H-6	4.60	4.68	4.14	$J_{6,7}$	10.5		7.0
H-7	4.31			$J_{7,8A}$	2.5		
H-8 _A	2.29			$J_{7,8B}$	8.5		
H-8 _B	1.93			$J_{8A,8B}$	15.0		
H-9	1.12			$J_{8,9}$	7.0		
CH_3CO	2.25						

Tab. 22 ^1H -NMR-Daten von 78 und Vergleichsverbindungen
70 ¹⁶⁶⁾ und 76 ¹⁰³⁾

Das Massenspektrum von 78 entspricht den Erwartungen und läßt sich durch ein Fragmentierungsschema analog Abb. 38 erklären.

Im nächsten Syntheseschritt sollte nun die Doppelbindung in der Seitenkette erzeugt werden.

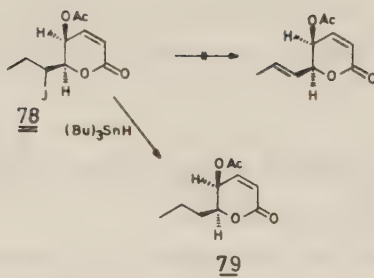
Die Abspaltung von HJ aus Jodlaktonen ist verschiedentlich in der Literatur erwähnt ¹⁹³⁾. Mit großem Erfolg wurden dabei die sterisch gehinderten Basen DBU ¹⁸⁵⁾ oder DBN ²⁰¹⁾ eingesetzt.

Wir haben deshalb in Anlehnung an bekannte Vorschriften ^{186,201)} versucht, 78 zu dehydrohalogenieren.

In keinem Fall konnte ein definierbares Produkt isoliert werden. Auch mit Diisopropylethylamin ²⁰²⁾ wurde das Ziel nicht erreicht. Trotz mehrstündigem Erhitzen auf 125 °C trat keine Reaktion ein. Ganz ähnlich verhielt sich der THP-Ether 68 gegen die obengenannten Basen.

Da offensichtlich eine regiospezifische HJ-Eliminierung weder in 78 noch in 68 möglich ist, haben wir versucht, das Jod reduktiv zu entfernen, um zu prüfen, ob 5-Acetoxy-6-propyl-5.6-dihydro- α -pyron auf diesem Weg zugänglich ist.

Durch mikrobiologische Untersuchungen mit dieser, dem Asperlin (76) strukturverwandten Verbindung, könnte dann die Frage geklärt werden, ob für die antibiotische Aktivität des Asperlins (76) die Epoxi-Funktion der Seitenkette essentiell ist.



Mit tri-n-Butylzinnhydrid (203,204) gelang die reduktive Entfernung des Halogens problemlos: In 60%iger Ausbeute entstand das 7.8-Deoxy-7.8-dihydro-asperlin (79).

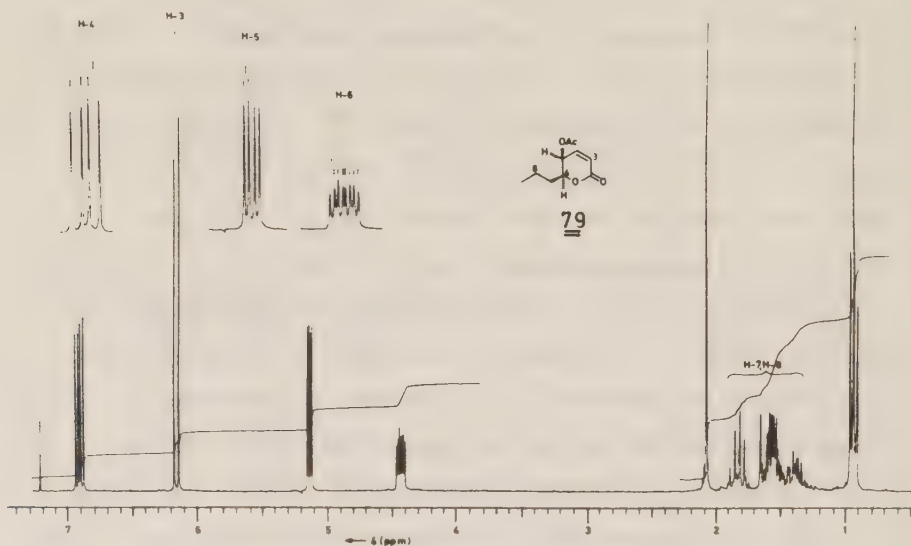
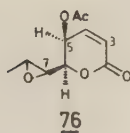
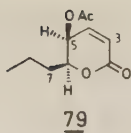


Abb. 45 ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 79

Im ^1H -NMR-Spektrum von 79 (Abb. 45) macht sich - im Vergleich zu 78 - die Entfernung des Halogens durch eine deutliche Verschiebung der Protonen H-5, H-7 und H-8 nach höherem Feld sowie eine höhere Multiplizität von H-6 bemerkbar (Tabelle 23).



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]			Kopplungskonst. [J (Hz)]		
	<u>79</u>	<u>76</u> ¹⁰³⁾		<u>79</u>	<u>76</u> ¹⁰³⁾
H-3	6.20 (1H, d)	6.22	$J_{3,4}$	9.5	10.0
H-4	6.97 (1H, dd)	7.08	$J_{4,5}$	5.9	5.5
H-5	5.19 (1H, dd)	5.33	$J_{5,6}$	2.5	3.0
H-6	4.48 (1H, ddd)	4.15	$J_{6,7A}$	8.5	7.0
H-7 _A	1.8-1.95 (1H, m)		$J_{6,7B}$	4.5	
H-7 _B			$J_{7A,7B}$	10.0	
H-8	1.7-1.3 (3H, m)		$J_{8,9}$	7.0	
H-9	0.98 (3H, t)				
CH ₃ CO	2.14	2.13			

Tab. 23 ¹H-NMR-Daten von 79 und 76 ¹⁰³⁾

Auch die ¹³C-Daten des Syntheseproduktes 79 und des Asperlins (76) stimmen hervorragend überein (Tabelle 24):

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]					
	<u>79</u>	<u>76</u> ¹⁰³⁾		<u>79</u>	<u>76</u> ¹⁰³⁾
C-2	163.0 (s)	161.5	C-7	32.16 (t)	(55.1)
C-3	125.3 (d)	124.7	C-8	18.21 (t)	(53.7)
C-4	140.4 (d)	140.6	C-9	13.74 (q)	16.9
C-5	63.3 (d)	62.1	CH ₃	20.54 (q)	20.4
C-6	78.7 (d)	78.3	CH ₃ C=O	170.25	169.6

Tab. 24 ¹³C-NMR-Daten von 79 und 76 ¹⁰³⁾

2.4.1.4. Zusammenfassung und Ausblicke zum Aufbau

5-O-substituierter 5.6-Dihydro- α -pyrone

aus nicht-chiralen Vorstufen

Zuerst haben wir versucht, das 5-O-substituierte 5.6-Dihydro- α -pyron-Grundgerüst durch Cyclisierung vicinaler Diole zu erreichen. In einem Fall war ein α -Hydroxyaldehyd, im anderen Fall ein Glycidester als Diol-Vorstufe geplant.

Diese Ansätze waren jedoch erfolglos:

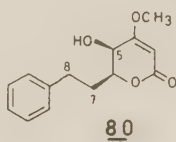
Der α -Hydroxyaldehyd sollte über eine nucleophile Acylierung mit 1.3-Dithian hergestellt werden. Es stellten sich aber Schwierigkeiten bei der Dithianspaltung ein, die nicht überwunden werden konnten. Die Route über den Glycidester führte zu Problemen, da es nicht gelang, geeignete Schutzgruppen einzuführen. Das zuletzt genannte Synthesekonzept konnten wir jedoch zur Synthese des Piperolids (56) nutzen.

Ein weitaus erfolgreicherer Aufbauprinzip haben wir in der Jodlaktonisierung gefunden. Der leicht zugängliche cis,trans-Dienester 67 wurde glatt zu den diastereomeren Jodlaktonen 68 und 69 cyclisiert.

Die Generierung einer 7.8-Doppelbindung durch Abspaltung von HJ aus der Seitenkette ist möglicherweise aufgrund sterischer Effekte schwierig.

Problemlos ist dagegen die reduktive Enthalogenerierung mit tri-n-Butylzinhydrid zu einem 6-alkyl-5-O-substituierten 5.6-Dihydro- α -pyron.

Es wäre daran zu denken, statt der Hydrierung nach Lindlar an die Dreifachbindung in 66 Methanol zu addieren ²⁰⁵⁾ und so 5-Hydroxy-4-methoxy-5.6-dihydro- α -pyrone herzustellen. Dihydrokawainol 80 sollte auf diesem Weg gut zugänglich sein.



Da die Einführung der 7.8-Doppelbindung durch HJ-Elimination auf Schwierigkeiten stieß, wäre in künftigen Arbeiten zu prüfen, ob das Jod nicht direkt zur Generierung der Epoxid-Funktion verwendet werden könnte.

Zur Synthese von Asperlin (76) über Jodlaktonisierung wäre dann folgende Route attraktiv:

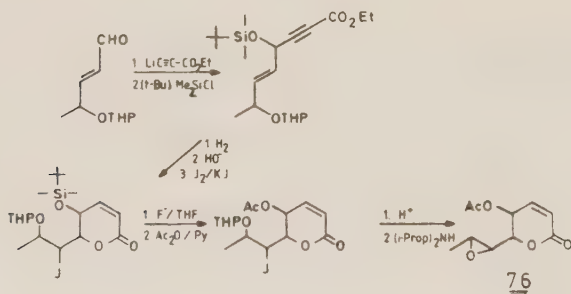


Abb. 46 Synthesekonzept für Asperlin (76)
über Jodlaktonisierung

4-Tetrahydropyranyloxy-2-pentalenal kann leicht aus Butendiol (Seite 54, Synthese von Umuravumbolid) hergestellt werden. tert.-Butyldimethylsilylether sind gegen basische Hydrolyse sowie Hydrierung stabil und lassen sich neben einem THP-Ether selektiv entfernen ¹⁷¹⁾. Abspaltung der THP-Schutzgruppe liefert das Jodhydrin, das sich mit di-iso-Propylamin in das Epoxid überführen lassen sollte ²⁰⁶⁾.

2.4.2. Untersuchungen zum Aufbau des 5-Hydroxy-5.6-dihydro-
2H-pyran-2-on-Gerüsts aus chiralen Vorstufen

2.4.2.1. Synthese des Dioxolans 93E und Cyclisierung zu 81a

Um ein angestrebtes Enantiomeres zu erhalten, wird bei der Totalsynthese optisch aktiver Substanzen oft die klassische Racematspaltung gewählt. In der Regel gehen dabei 50% des Materials in Form des unerwünschten Enantiomeren verloren, wenn es nicht gelingt, dieses "falsche" Enantiomere nachträglich in das "richtige" zu überführen.

Solche Synthesekonzepte sind unökonomisch und sollten für moderne Totalsynthesen nicht mehr herangezogen werden. Die Natur selbst arbeitet nach einem anderen äußerst attraktiven Prozess, indem durch entsprechende Enzyme große Substratmengen enantiospezifisch zum gewünschten Zielmolekül umgesetzt werden. Dieses Prinzip der asymmetrischen Synthese, bei dem ein optisch aktiver Katalysator - der nur in kleinen Mengen benötigt wird - seine chirale Information auf eine große Menge eines prochiralen Empfängers überträgt, läßt sich heute technisch realisieren ²⁰⁷⁾. Eine andere Möglichkeit, zu enantiomerenreinen Naturstoffen zu gelangen, ist der Rückgriff auf chirale Bausteine (Chiral Pool), die uns die Natur in großen Mengen zur Verfügung stellt. Chemisch modifiziert stellen diese chiralen Verbindungen wichtige Ausgangsmaterialien für die Synthese optisch aktiver Naturstoffe dar.

Als Zielmolekül für unsere Synthesestudien wählten wir die Verbindung 81, das Phenyl-Analoge des Asperlins (76), dessen absolute Konfiguration durch CD-Messung ¹⁰³⁾ und Röntgenstrukturanalyse bekannt ist ¹⁰¹⁾. Asperlin ist als Naturstoff wegen seiner antibiotischen Aktivität interessant.

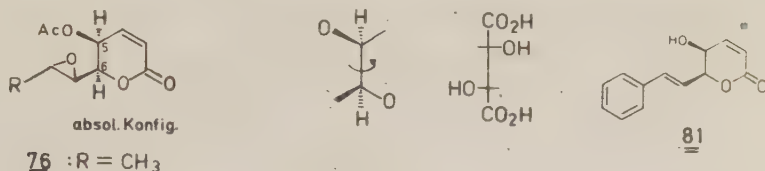
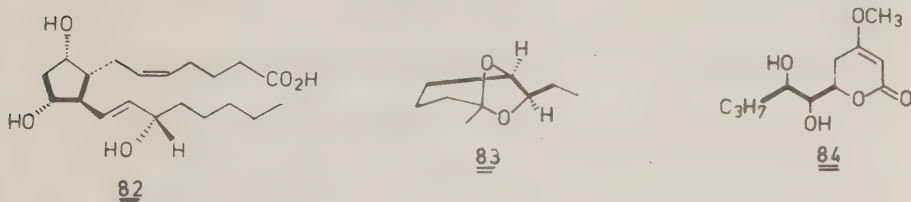


Abb. 47 Sterische Korrelation zwischen Asperlin (76) und L-Weinsäure

Die beiden chiralen Atome C-5 und C-6 besitzen das Strukturelement der L-Weinsäure (Abb. 47).

Weinsäure, eine Verbindung aus dem "Chiral Pool", wurde schon häufig zur Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe verwendet.

So wurden zum Beispiel aus (S,S)-Weinsäure Prostaglandin F₂ (82) ^{207,208)}, das Pheromon *exo*-Brevicomin (83) ²⁰⁹⁾ und das Antibiotikum LLP-880ß (84) ⁶⁸⁾ hergestellt.



Der Aufbau unserer Modellverbindung 81, ausgehend von L-(+)-Weinsäure, läßt sich in folgender Reaktionssequenz vollziehen:

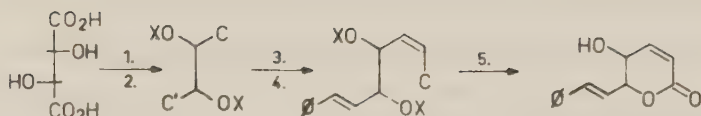


Abb. 48 Aufbauschema für 81

Die einzelnen Reaktionsschritte sind:

1. Schutz der OH-, eventuell CO₂H-Gruppen.
2. 'Unsymmetrisch machen' der Carboxyl-Funktionen durch Umwandlung einer Carboxylgruppe in eine geeignete koppelungsfähige funktionelle Gruppe.
3. Kopplung mit einer C₂- beziehungsweise einer C-C₆H₅-Einheit.
4. Wiederholung der Schritte 2 und 3.
5. Entfernen der OH-Schutzgruppen und Cyclisierung zum Lakton.

Zu 1.

Zum Schutz der beiden OH-Gruppen bieten sich zwei Möglichkeiten an: Arbeitet man mit unterschiedlichen Schutzgruppen, also unter Aufgabe der C₂-Symmetrie, so sind die beiden Carboxylgruppen nicht mehr äquivalent und der nachfolgende Reaktionsschritt 2 muß regiospezifisch durchgeführt werden. Dieses Problem tritt bei einer symmetrischen Schutzgruppe nicht auf; wir entschieden uns deshalb für den Schutz des Diols als Isopropylidenderivat. Diese in der "Zuckerchemie" weit verbreitete Schutzgruppe ²¹⁰⁾ wurde auch bei der Synthese des oben erwähnten Antibiotikums 84 mit Erfolg verwendet ⁶⁸⁾.

Zu 2.

Da an die Atome C-1 und C-4 der Weinsäure jeweils eine C-Verknüpfung unter Ausbildung einer Doppelbindung erfolgen muß, war eine Carbonylolefinierung nach Wittig naheliegend. Bei dieser Reaktion muß prinzipiell mit dem Auftreten von cis-/trans-Isomeren gerechnet werden, doch diese Problematik sollte sich mit Hilfe stereoselektiver Wittigreaktionen ²¹¹⁾ oder geeigneter Isomerisierungsmethoden lösen lassen. Phosphorylide können auch Estergruppen angreifen, jedoch reagiert ein Aldehyd wesentlich schneller als ein Ester ²¹²⁾. Durch geeignete Reaktionsführung ist es deshalb leicht möglich, einen Aldehyd auch in Anwesenheit einer Estergruppe nach Wittig zu olefinieren. In unserem Fall genügte es daher, nur eine der beiden Estergruppen in einen Aldehyd zu überführen.

Dieses 'unsymmetrisch machen' eines Diesters geschieht am einfachsten durch kontrollierte Verseifung ²⁰⁹⁾. Die anschließende Erzeugung der Aldehydfunktion aus der Säuregruppe läßt sich mit komplexen Hydriden nicht durchführen ²¹³⁾. Andere Verfahren, wie zum Beispiel nach Rosenmund scheitern an der Säureempfindlichkeit unserer Schutzgruppe.

Diboran reduziert eine Carbonsäure auch in Gegenwart eines Esters leicht zum entsprechenden Alkohol ²¹⁴⁾, der dann nach verschiedenen Methoden zum Aldehyd oxidierbar ist ²¹⁵⁾.

Wegen der Säurelabilität der Dioxolan-Schutzgruppe können für diesen Oxidationsschritt nur neutrale Verfahren, wie zum Beispiel nach SARETT ²¹⁶⁾, COLLINS ²¹⁷⁾, PFITZNER-MOFFATT ^{218a,b)} oder BINKLEY ²¹⁹⁾ eingesetzt werden. Wir haben die beiden letztgenannten Oxidationsverfahren gewählt, die mit DMSO/DCC beziehungsweise Brenztraubensäurechlorid/hv arbeiten.

Zu 3.

Mittels einer Wittigreaktion sollten sukzessiv eingeführt werden:

a) eine $=CH-C_6H_5$ -Gruppe

b) eine zur späteren Laktonbildung fähige C_2 -Einheit.

Wegen der leichten Verfügbarkeit ²²⁰⁾ wurde hierfür das Carbethoxymethyl-triphenylphosphoran gewählt. Durch die Entscheidung, die C_2 -Einheit in Form eines Esters einzuführen, ist auch die Reihenfolge der Wittigreaktionen festgelegt. Um zu verhindern, daß zwei Estergruppen gleichzeitig im Molekül auftreten, muß zuerst der Styrylrest erzeugt werden.

Zu 4.

Die Estergruppe kann jetzt leicht mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte wie unter Punkt 2.

Es ist bekannt, daß resonanzstabilisierte Ylide, wie zum Beispiel Acylmethylen-triphenylphosphorane einen großen Anteil an trans-Produkten liefern ²²¹⁾. Doch sollte es möglich sein, gegebenenfalls unter J_2 -Katalyse, das zur Laktonisierung benötigte cis-Isomere zu erhalten ²²²⁾.

Zu 5.

Die H^+ -katalysierte Entfernung der OH-Schutzgruppe liefert einen γ, δ -Dihydroxyester, der sich zum entsprechenden γ - beziehungsweise δ -Lakton oder einem Gemisch der isomeren Laktone cyclisieren lassen sollte ⁹⁶⁾.

Aufgrund dieser Überlegungen entstand folgender Syntheseplan für 81 (Abb. 49):

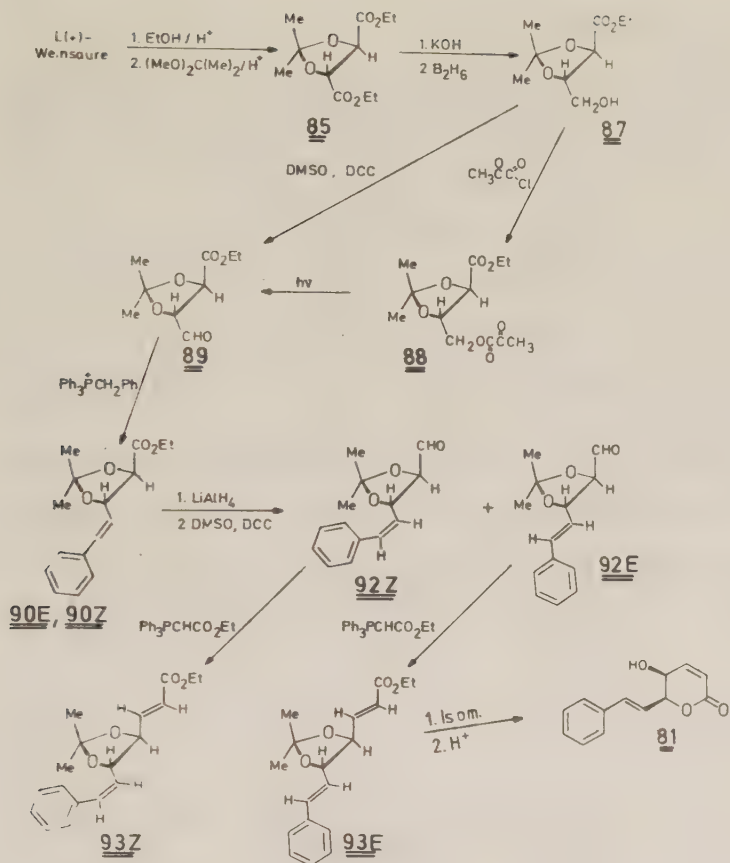
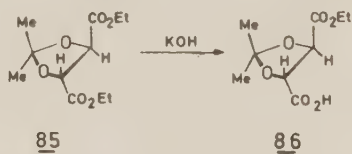


Abb. 49 Synthesekonzept für **81**

Aus käuflicher **L(+)-Weinsäure** wurde nach bekannten Verfahren der Diethylester ²²³⁾ und anschließend das Acetonid **85** ²²⁴⁾ hergestellt.

Partielle Verseifung zu 86

In Anlehnung an bekannte Vorschriften ²⁰⁹⁾ wurde der Diester 85 mit einem Äquivalent KOH zum Monoester 86 verseift.

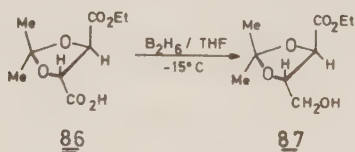


Die IR- und MS-Spektren waren in voller Übereinstimmung mit der Struktur.

Im ¹H-NMR-Spektrum erkennt man den Halbester am Integralverhältnis der beiden Ringprotonen zu den Protonen der Ethoxygruppe sowie am Proton der Carbonsäure bei 10.4 ppm.

Die beiden jetzt nicht mehr äquivalenten Methylgruppen erscheinen als verbreitertes Singulett.

Reduktion von 86 zu 87



Zur Reduktion der Carbonsäure 86 zum entsprechenden Alkohol 87 verwendeten wir Diboran in THF: Unter geeigneten Bedingungen lassen sich damit Säuren in Gegenwart von Estern selektiv in guten Ausbeuten reduzieren ²¹⁴⁾. Die benötigte Diboran/THF-Lösung wurde nach Lit. ²²⁵⁾ aus NaBH₄ und BF₃·Et₂O hergestellt.

An dieser Stelle sei auf den nicht ganz unproblematischen Umgang mit Diboran hingewiesen. Das Gas wirkt beim Einatmen höchst toxisch. Es kann auch nicht am Geruch wahrgenommen werden, da eine spontane Lähmung der Geruchsnerven eintritt ²²⁶⁾.

Der Gehalt an Diboran wurde bestimmt durch Zersetzen einer definierten Menge B_2H_6 -Lösung mit Wasser und Messen des entwickelten H_2 -Volumens. Unter strenger Beachtung aller geforderten Reaktionsbedingungen ²¹⁴⁾ (Stöchiometrie, Temperatur, Wasserfreiheit usw.) konnte in brauchbarer Ausbeute eine hygroskopische farblose Substanz isoliert werden, die in ihren spektroskopischen Eigenschaften der Struktur 87 und damit den Erwartungen entsprach. So zeigt das IR-Spektrum neben einer Bande bei 1724 cm^{-1} (C=O) jetzt eine breite Absorptionsbande bei 3300 cm^{-1} (OH).

Im 1H -NMR-Spektrum erscheinen die neu hinzugekommenen Signale der diastereotropen Protonen aus der primären Alkoholgruppe bei 3.71 und 3.92 ppm. Man erkennt neben einer geminalen Kopplung von 12 Hz eine weitere mit ca. 3 Hz als Dublett. Ein weiteres, mit D_2O austauschbares Proton liefert ein breites Signal bei 2.4 ppm und ist der OH-Gruppe zuzuordnen. Die Struktur 87 ist mit der MS-Fragmentierung in voller Übereinstimmung (Abb. 50).

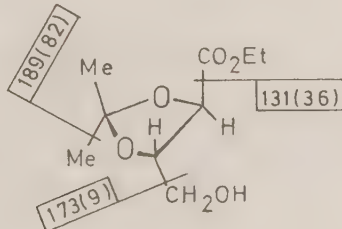
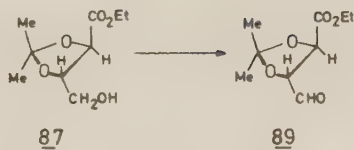


Abb. 50. MS-Fragmentierung von 87 (Die Werte in Klammern geben die relativen Intensitäten an)

Oxidation von 87 zu 89

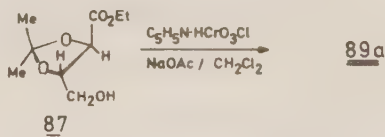


Bei der Oxidation des primären Alkohols 87 zum Aldehyd 89 stießen wir zunächst auf unerwartete Schwierigkeiten:

Bei ersten Oxidationsversuchen mit DMSO/DCC in Gegenwart von Pyridin-Trifluoracetat ^{218a)} als Protonendonator wurden nur sehr polare Verbindungen erhalten, die überdies aus der Reaktionslösung nur schwer abtrennbar waren.

Erste ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten den Verlust der Isopropyliden-Schutzgruppe an.

Als nächstes Oxidationsmittel wurde Pyridinchlorochromat/ Natriumacetat ²²⁷⁾ eingesetzt. Dieses Verfahren ist zur Oxidation säureempfindlicher Alkohole bestens geeignet. Da das Reagens in heterogener Phase angewendet wird, ist die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes einfach; dafür müssen allerdings niedrigere Ausbeuten hingenommen werden.



In ca. 20%iger Ausbeute fiel eine Verbindung 89a an, bei der es sich offensichtlich nicht um die Zielverbindung handeln konnte, da im Massenspektrum statt des erwarteten Ions bei höchster Masse m/e 187 ein Ion bei m/e 389 registriert wurde.

Nimmt man an, daß auch das Ion bei m/e 389 durch Abspaltung von 15 ME entstanden ist, dann hat 89a die Molmasse 404, was genau dem Doppelten der erwarteten Molmasse entspricht.

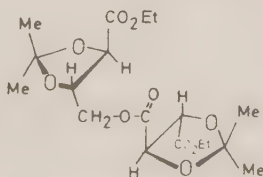
Die MS-Hochauflösung des Ions bei m/e 389 ($=C_{17}H_{25}O_{10}$) ist mit dieser Überlegung in Übereinstimmung.

Im 1H -NMR-Spektrum von 89a (Abb. 51) erkennt man drei Signalgruppen, deren Integrale sich wie 2:8:18 ($=28H$) verhalten.

Die Gruppe bei ca. 1.4 ppm besteht aus einem Triplett, zwei Singulets etwa gleicher Integrationshöhe sowie einem weiteren etwa doppelt so großen Singulett. Dies deutet auf zwei Ethoxyreste und vier Methylgruppen, von denen zwei praktisch gleiche chemische Verschiebung besitzen.

Die gegenüber 87 (Abb. 52) fast unveränderte Signallage läßt auf die Anwesenheit von zwei 'Dioxolan-Einheiten' in 89a schließen. In der Signalgruppe bei 4.1-4.5 ppm liegen vier Ringprotonen sowie vier Protonen aus der Ethoxygruppe. Das Resonanzsignal bei 4.8 ppm ist den durch Veresterung nach tiefem Feld geshifteten Protonen der Alkoholgruppe zuzuordnen.

Aufgrund dieser Daten wird für 89a folgende Struktur vorgeschlagen:



89a

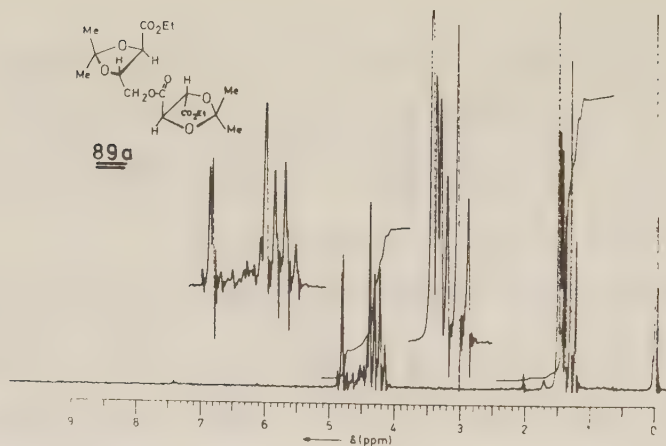


Abb. 51 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 89a

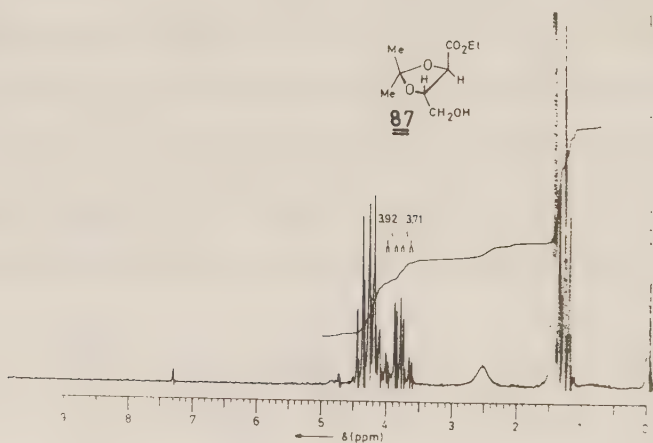
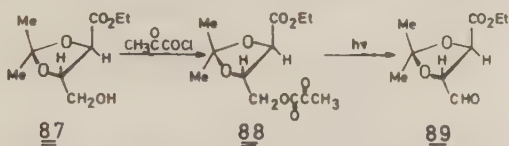


Abb. 52 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 87

Kürzlich wurde über eine neue Oxidationsmethode berichtet ²¹⁹⁾, die sowohl primäre als auch sekundäre Hydroxylgruppen in Aldehyde beziehungsweise Ketone überführt.

Diese an verschiedenen geschützten Zuckern mit gutem Erfolg getestete Methode arbeitet nach folgendem Prinzip:

Die zu oxidierende OH-Funktion wird mit Brenztraubensäurechlorid zum Pyruvatester umgesetzt und dieser dann durch Belichten zum Aldehyd gespalten. Diese sehr schonende Methode haben wir dann auch zur Oxidation von 87 eingesetzt.



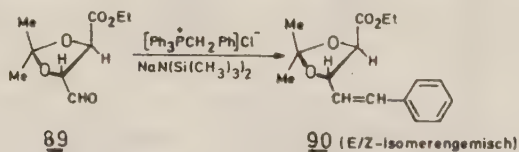
In absol. Benzol mit einer äquimolaren Menge Pyridin als Säureacceptor wurde 87 mit Brenztraubensäurechlorid verestert. 88 fiel dabei in 70%iger Ausbeute an und konnte problemlos durch Destillation gereinigt werden. Der Pyruvatester 88 wurde dann glatt in benzolischer Lösung durch Belichtung (Hg-Lampe, 150 W) zum Aldehyd 89 gespalten und durch Destillation von geringen Mengen polymerer Verbindungen abgetrennt (Ausbeute 60%).

Im ^1H -NMR-Spektrum von 89 erscheinen das Aldehydsignal bei 9.7 ppm und die Ringprotonen bei 4.7 und 4.6 ppm jeweils als Dublett mit $J=5$ Hz. Die beiden Methylgruppen weisen jetzt deutliche Unterschiede der chemischen Verschiebung auf.

Die gleichzeitig vorangetriebenen Versuche zur Oxidation von 87 mit einer modifizierten Pfitzner-Moffatt-Methode hatten später ebenfalls Erfolg:

Unter Benutzung wasserfreier H_3PO_4 als Protonendonator ^{218b)} konnte 89 in einer Ausbeute von 40% erhalten werden.

Wittigreaktion mit 89



Es erschien sinnvoll, zunächst die Reaktion ohne Berücksichtigung des E/Z-Isomerenverhältnisses durchzuführen und erst in einem späteren Ausbau der Synthese, durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen ²²⁸⁾, Einfluß auf die Stereochemie an der olefinischen Doppelbindung zu nehmen. Zur Erzeugung des Benzyliden-triphenylphosphorans verwendeten wir in Vorversuchen als Basen:

Natriumethylat, K-tert.-Butylat und Natrium-bis(trimethylsilyl)amid ²²⁹⁾. Mit letzterem wurden die besten Ergebnisse erzielt. Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Produkt der Kopplung des Ylids mit 89 erwies sich im Gaschromatogramm als ein Gemisch zweier Verbindungen im Verhältnis von ca. 1:2. Daß es sich hierbei um die E/Z-Isomeren des erwarteten Produktes handelte, war aus dem ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 53) ersichtlich. Die Kopplungsverhältnisse der Styrylprotonen erlaubten eine Zuordnung der Isomeren (Tabelle 25), die auch durch Einstrahlexperimente bestätigt wurde.

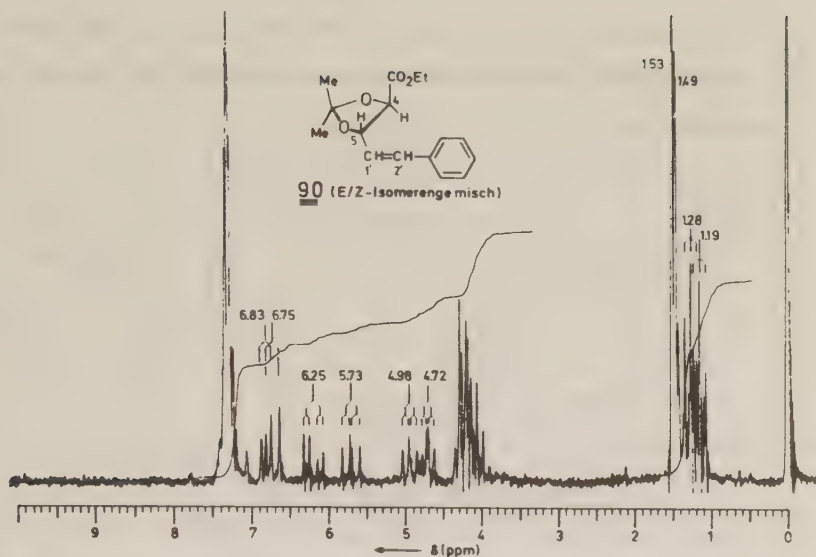


Abb. 53 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 90 (E/Z-Isomeren-gemisch)

Chemische Verschiebungen		$[\delta(\text{ppm})]$	Kopplungskonst. $[J(\text{Hz})]$		
	$\underline{90E}$	$\underline{90Z}$	$\underline{90E}$	$\underline{90Z}$	
H-aromat.		7.3	$J_{1',2'}$	15	11
H-2'	6.75	6.83			
H-1'	6.25	5.73	$J_{1',5}$	6	9.5
H-5	4.72	4.98			
H-4, O-CH ₂ CH ₃	4.4-4.0		$J_{4,5}$	7	7
CH ₃ , CH ₃ '	1.53 und 1.49				
O-CH ₂ -CH ₃	1.28	1.19			

Tab. 25 ^1H -NMR-Daten von 90 (E/Z-Isomerengemisch)

Das Massenspektrum vom Isomerengemisch 90E und 90Z (Abb. 54) ist ebenfalls in voller Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

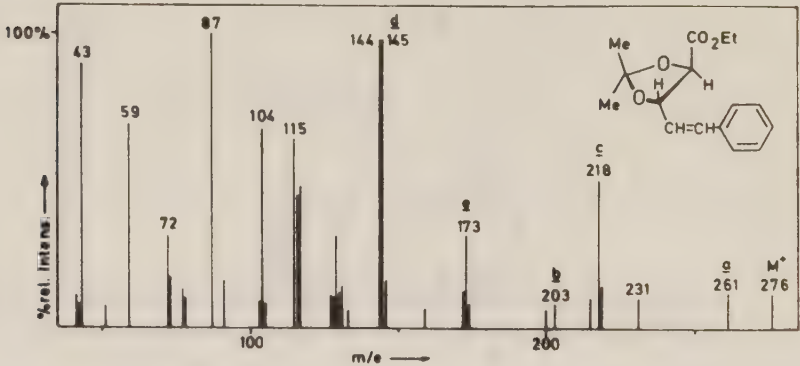


Abb. 54 Massenspektrum von 90 (E/Z-Isomerengemisch)

Da sich das E- und Z-Isomere hinsichtlich der MS-Fragmentierung nicht oder nur unwesentlich unterscheiden werden, läßt sich der MS-Zerfall wie folgt interpretieren (Abb. 55):

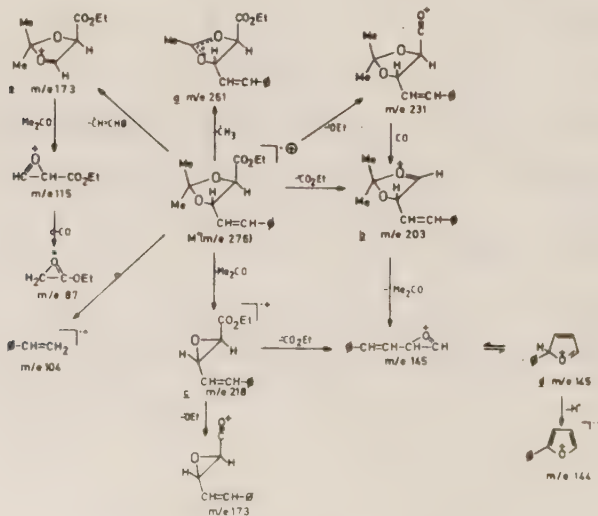


Abb. 55 MS-Fragmentierung von 90 (E/Z-Isomerengemisch)

Die Abspaltung eines Methylradikals aus dem Molekülion führt zum Fragment a. Dieser Prozeß ist für 2.2-Dimethyl-1.3-dioxolane ebenso typisch wie der massenspektrometrische Acetonverlust, der zum glycidesterartigen Fragment c führt ²³⁰). Für das Ion bei m/e 144 diskutieren wir eine Furan-Struktur, die aus dem Fragment d durch H-Radikal-Verlust erklärbar ist.

Reduktion von 90E und 90Z zu 91E und 91Z

Da eine Trennung des Isomerengemisches auf dieser Synthesstufe sehr aufwendig gewesen wäre, haben wir mit dem Gemisch weitergearbeitet, zumal erste Vorversuche zeigten, daß auf einer späteren Stufe eine Trennung der E/Z-Isomeren problemlos möglich ist.

Die Reduktion des Estergemisches 90E und 90Z zu den entsprechenden isomeren Alkoholen 91E und 91Z mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether verlief glatt. Im IR-Spektrum erkennt man die Reduktion am Verschwinden der Carbonyl- und am Auftreten der OH-Bande.

Das Reaktionsprodukt, das dünnschicht- und säulenchromatographisch nicht weiter trennbar war, erwies sich im Gaschromatogramm als ein Zweikomponenten-Gemisch im Verhältnis von ca. 1:2 bis 1:1.

Die Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums vom Isomerengemisch 91E und 91Z (Abb. 56) lieferte die in Tabelle 26 aufgeführten Daten. Sie sind in voller Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

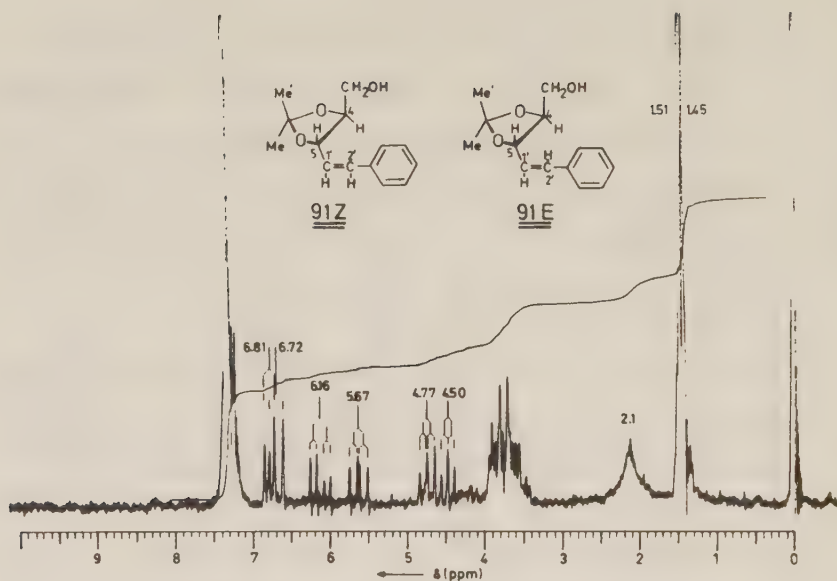


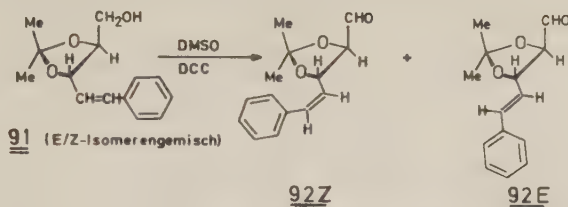
Abb. 56 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 91 (E/Z-Isomeren-gemisch)

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonst. [J (Hz)]	
	<u>91E</u>	<u>91Z</u>	
H-aromat.	7.3		$J_{1', 2'}$ 15 12
H-2'	6.72	6.81	
H-1'	6.16	5.67	$J_{1', 5}$ 7 9
H-5	4.50	4.77	
H-4, -O-CH ₂ -OH	4.0-3.5		$J_{4, 5}$ 7 7
OH	2.1		
CH ₃ , CH ₃ '	1.45 und 1.51		

Tab. 26 ^1H -NMR-Daten von 91 (E/Z-Isomerengemisch)

Die MS-Fragmentierung der isomeren Alkohole 91E und 91Z entspricht ganz dem Fragmentierungsschema der entsprechenden Ester 90E und 90Z (Abb. 55).

Oxidation von 91E und 91Z sowie Trennung in die E/Z-Isomeren



Wie auf der Stufe des Alkohols 87 haben wir auch hier das Oxidationsgemisch DMSO/DCC/H₃PO₄ eingesetzt: Wir erhielten zwei DC- und GC-einheitliche Produkte, die im IR-Spektrum jeweils eine Carbonylbande bei 1740 cm⁻¹ zeigten und bis auf geringe Unterschiede im 'fingerprint-Gebiet' identisch waren.

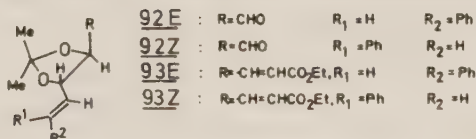
Auch die ¹H-NMR-Spektren der Isomeren 92E und 92Z entsprachen den Erwartungen und erlaubten eine eindeutige Strukturzuordnung.

Die den Spektren (90 MHz) entnommenen Daten sind in Tabelle 27 zusammengefaßt: Sie zeigen im Vergleich zu den Daten der Alkohole 91E und 91Z eine Tieffeldverschiebung für die Protonen H-4 und H-5, das Verschwinden der Signale der O-CH₂-OH Gruppe sowie das Auftreten des Aldehydsignals bei 9.82 beziehungsweise 9.65 ppm.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonst. [J (Hz)]		
	<u>92E</u>	<u>92Z</u>	<u>92E</u>	<u>92Z</u>
CHO	9.82	9.65	$J_{1',2'}$ 16	12
H-aromat.	7.3	7.3		
H-2'	6.75	6.85	$J_{1',5}$ 7	9
H-1'	6.20	5.72		
H-5	4.68	4.87	$J_{4,5}$ 7	7
H-4	4.15	4.15		
$\text{CH}_3, \text{CH}_3'$	1.50	1.45 und 1.52	$J_{4,\text{CHO}}$ 1.5	1.5

Tab. 27 ^1H -NMR-Daten von 92E und 92Z

Wittigreaktion von 92E und 92Z



Die Einführung eines Ethoxycarbonylmethylidens mit dem stabilen Carbethoxymethyl-triphenylphosphoran bereitet keine Schwierigkeiten, hat jedoch für unsere Synthese den Nachteil, daß die neugebildete Doppelbindung vorwiegend trans konfiguriert ist ²²¹⁾. Eine andere Möglichkeit zur gezielten Einführung der cis-orientierten Doppelbindung, zum Beispiel über eine Dreifachbindung mit nachgeschalteter Hydrierung nach Lindlar, schien uns sehr viel aufwendiger als die obengenannte Wittig-Reaktion mit nachfolgender Jod-Isomerisierung. Wir haben deshalb sowohl 92E als auch 92Z mit Ausbeuten von ca. 60% zu 93E und 93Z umgesetzt.

Die IR-Spektren von 93E und 93Z zeigen die für α,β -ungesättigte Ester charakteristische Carbonylbande bei 1715 cm^{-1} (231).

Die Massenspektren von 93E und 93Z unterscheiden sich praktisch nicht. Abb. 13 zeigt das Massenspektrum von 93E:

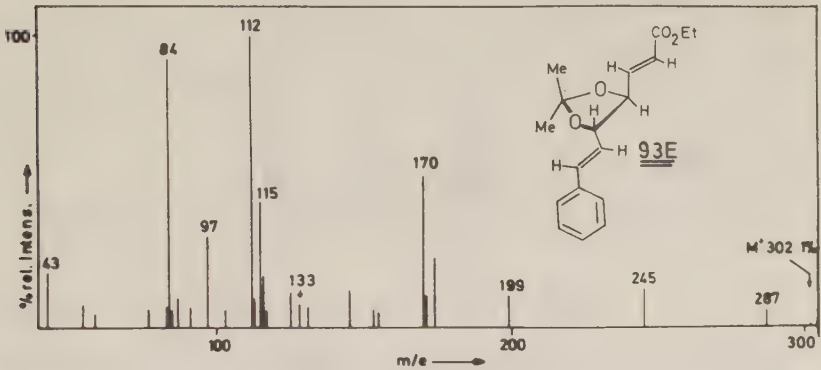


Abb. 57 Massenspektrum von 93E

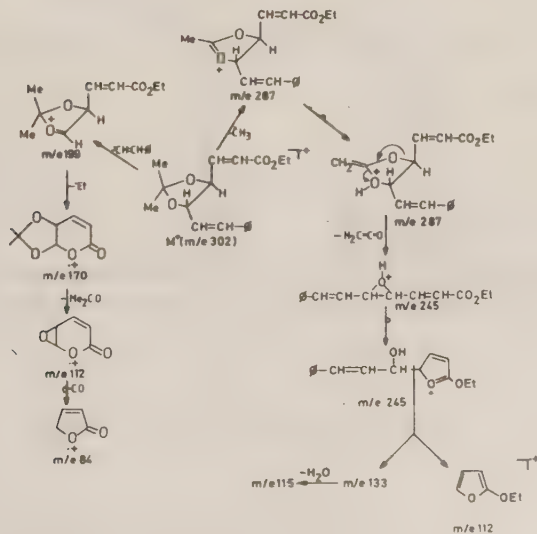


Abb. 58 MS-Zerfall von 93E

Das Molekülion ist erwartungsgemäß auch hier von geringer Intensität. Überraschend ist das Fragment bei m/e 245, das aus m/e 287 durch Abspaltung von Keten entstanden sein könnte. Ein derartiger Zerfall wurde bei anderen Verbindungen dieser Reihe nicht beobachtet. Es wird für 93E der in Abb. 58 dargestellte Zerfallsweg vorgeschlagen.

Den ^1H -NMR-Spektren (Abb. 59 und Abb. 60) ist zu entnehmen, daß die neu gebildete Doppelbindung eindeutig trans konfiguriert ist.

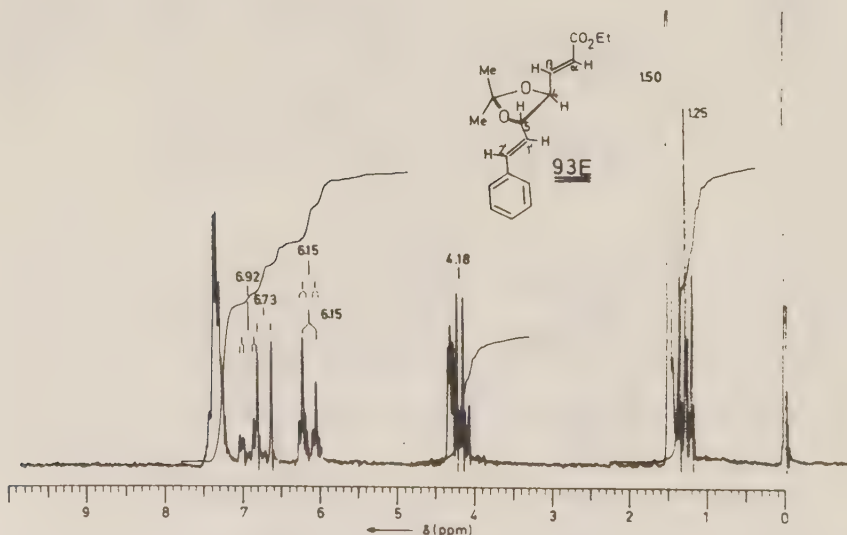


Abb. 59 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 93E

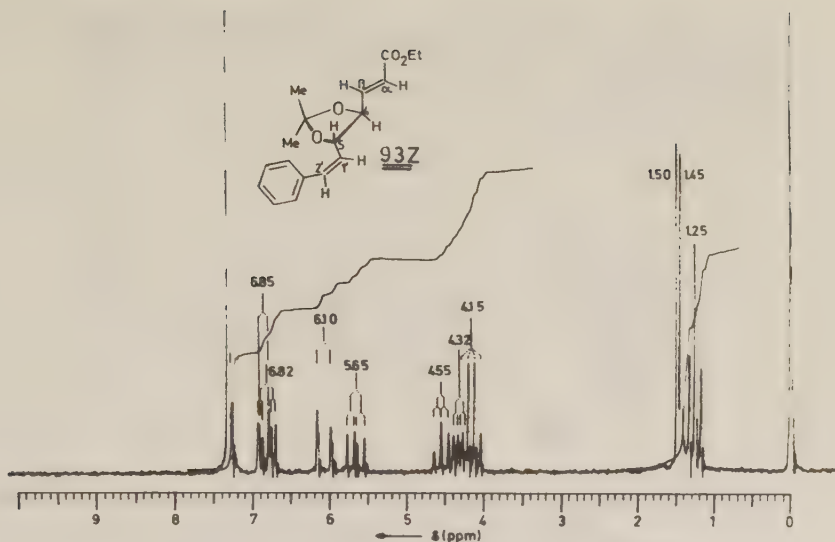


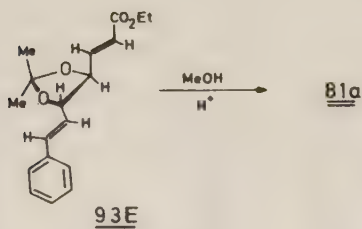
Abb. 60 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 93Z

In Tabelle 28 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungsparameter für 93E und 93Z aufgeführt.

Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]		Kopplungskonst. [J (Hz)]	
	<u>93E</u>	<u>93Z</u>	
H-aromat.	7.3	7.3	$J_{1',2'}$ 16 12
H-3	6.92	6.82	
H-2'	6.73	6.85	$J_{1',5}$ 6 9
H-1'	6.15	5.65	
H- α	6.15	6.10	$J_{4,5}$ 8
H-5	4.3	4.55	
H-4		4.32	$J_{4,8}$ 4.5 5
O-CH ₂ CH ₃	4.18	4.15	
CH ₃ , CH ₃ '	1.50	1.45 und 1.50	$J_{\alpha,\beta}$ 15 15
O-CH ₂ CH ₃	1.25	1.25	

Tab. 28 ^1H -NMR-Daten von 93E und 93Z

Entfernung der Schutzgruppe und Cyclisierung von 93E
zum Lakton



Isopropylidenether lassen sich leicht mit verdünnten Säuren zu den entsprechenden Diolen spalten ²¹⁰⁾. In unserem Fall waren, im Hinblick auf eine mögliche Wasserabspaltung, sehr schonende Reaktionsbedingungen notwendig. Alle Versuche, mit sauren Ionenaustauschern zu arbeiten, scheiterten ausnahmslos: Bei Raumtemperatur trat keine Reaktion ein, bei längerem Erhitzen entstand eine Vielzahl von zum Teil stark gefärbten Produkten.

In einem anderen Versuch haben wir eine methanolische Lösung von 93E mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure versetzt und bei Raumtemperatur stehen lassen. Nach drei Tagen waren eine Reihe polarer Verbindungen mit einem deutlichen Hauptprodukt 81a entstanden, das abgetrennt und spektroskopisch untersucht wurde.

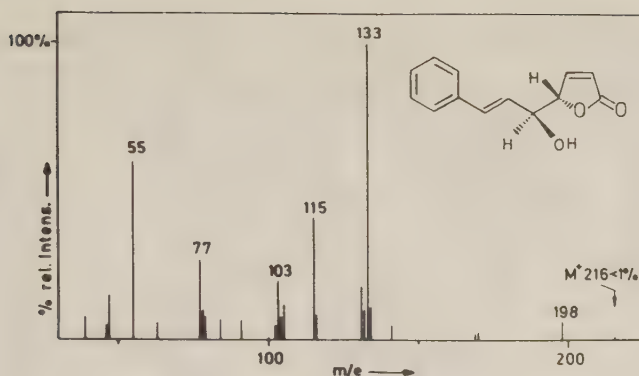
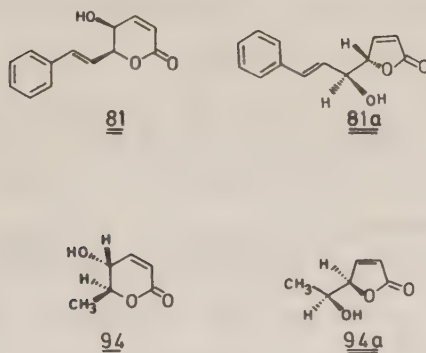


Abb. 61 Massenspektrum von 81a



Das Massenspektrum von 81a (Abb. 61) ist für eine Strukturbe-
stätigung nicht voll geeignet; insbesondere gestattet es kei-
ne sichere Unterscheidung zwischen 81 und 81a, denn Unter-
suchungen von HOLLENBEAK und KUEHNE ⁹⁵⁾ am Beispiel des ana-
log gebauten Osmundalaktone (94) und dessen Umlagerungspro-
dukt 94a zeigen, daß die Massenspektren dieser beiden Verbin-
dungen nahezu deckungsgleich sind und die Hauptfragmentierung
in einer Abspaltung von Acetaldehyd aus dem Molekülion besteht.

Für unser Produkt schlagen wir den in Abb. 62 dargestellten MS-Zerfall vor, der die Struktur 81a gut erklärt.

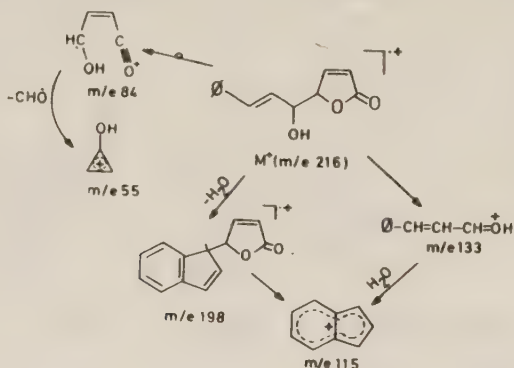


Abb. 62 MS-Zerfall von 81a

Struktur 81 kann aufgrund des IR-Spektrums ausgeschlossen werden. Die nach höheren Wellenzahlen (1790 und 1755 cm^{-1}) verschobene Carbonylbande entspricht einem α,β -ungesättigten Butenolid ²³²⁾. Für Osmundalakton (94) wird eine Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} , für 94a werden Banden bei 1783 und 1745 cm^{-1} angegeben ⁹⁵⁾.

Auch das ^1H -NMR-Spektrum von 81a (Abb. 63) stimmt mit den Literaturangaben ⁹⁵⁾ von 94a besser überein als mit den Werten von 94 (Tabelle 29). Am deutlichsten macht sich dies an den Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ und $J_{5,6}$ bemerkbar.

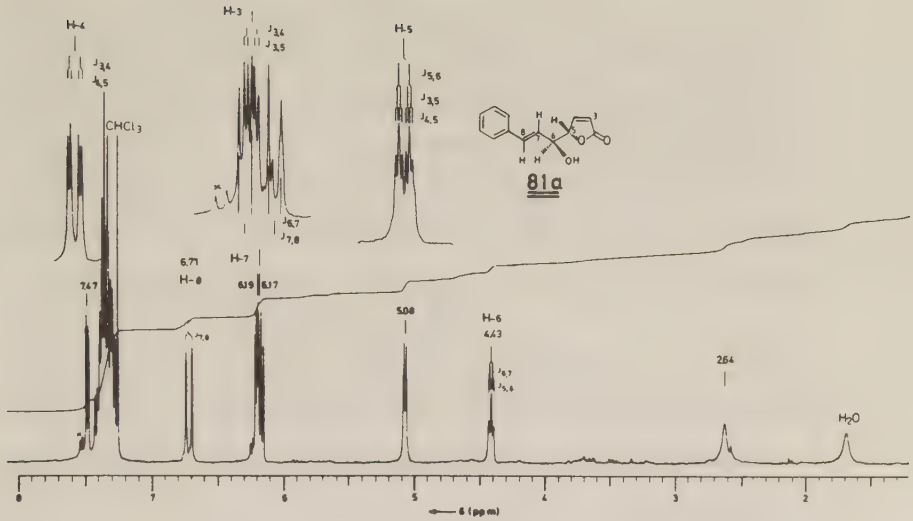
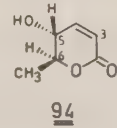
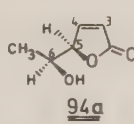
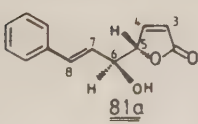


Abb. 63 ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz) von 81a
(* nicht näher identifizierte Verunreinigung)



Chemische Verschiebungen [δ (ppm)]				Kopplungskonst. [J (Hz)]			
	<u>81a</u>	<u>94a</u>	<u>94</u>		<u>81a</u>	<u>94a</u>	<u>94</u>
H-3	6.19	6.17	6.00	$J_{3,4}$	5.8	5.6	10.0
H-4	7.47	7.60	6.95	$J_{3,5}$	2.0	1.8	1.8
H-5	5.08	4.98	4.2-4.6	$J_{4,5}$	1.5	1.4	2.2
H-6	4.43	4.06		$J_{5,6}$	5.8	4.8	9.0
H-7	6.17			$J_{6,7}$	7.0	6.4	
H-8	6.71			$J_{7,8}$	16.0		

Tab. 29 ^1H -NMR-Daten von 81a und Vergleichsverbindungen
94 und 94a (95)

Da alle bei dieser Synthese angefallenen Produkte aus einem chiralen Vorläufer stammten, haben wir die optische Aktivität der einzelnen Substanzen gemessen: Alle Verbindungen einschließlich des Endproduktes 81a ($[\alpha]_D = -66^\circ$) weisen $[\alpha]_D$ -Werte auf, die zwischen -4.0° bei 87 und -116° bei 93E liegen. Eine Racemisierung der 1.3-Dioxolanderivate ist sehr unwahrscheinlich und auch bei ähnlichen Synthesen noch nicht beobachtet worden ⁶⁸⁾. Problematischer wird dies jedoch nach Abspaltung der Schutzgruppe, da dann sekundäre Allylalkohol-Strukturen vorliegen, die - insbesondere der α, β -ungesättigte Ester über eine Enolisierung an C-4 - zur Racemisierung neigen.

Ob und in welchem Ausmaß unter den Bedingungen des Reaktionsschrittes 93E $\rightarrow$ 81a eine Racemisierung oder Epimerisierung an C-4 eingetreten ist, läßt sich mit den vorliegenden Informationen nicht angeben. Gegebenenfalls wäre dies ¹H-NMR-spektroskopisch mit Hilfe chiraler Shiftreagenzien ²³³⁾ oder an geeigneten Modellverbindungen zu untersuchen.

Aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen ist für unser Produkt die γ -Laktonstruktur gesichert. Weder das entsprechende δ -Lakton noch ein Epimeres von 81a konnte im Reaktionsansatz nachgewiesen werden.

Bei diesem Stand der Synthese wurden die Arbeiten an diesem Projekt nicht weiter fortgeführt.

Einer der Gründe war, daß A.S.PERLIN zu diesem Zeitpunkt die Synthese vom D-Enantiomeren des Asperlins (76) (allerdings nur als Diastereomeregemisch), ausgehend von Galaktopyranose, veröffentlichte ¹⁰³⁾ und damit zu rechnen war, daß aus diesem Arbeitskreis weitere Arbeiten unmittelbar folgen würden.

2.4.2.2. Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von optisch aktiver Weinsäure wurde in einer 10-stufigen Reaktionssequenz eine zur Laktonbildung fähige Vorstufe 93E aufgebaut. Dabei wurden die Dioxolanderivate 86 bis 89 sowie die E/Z-Isomeren von 90 bis 93 erstmalig synthetisiert.

Die Cyclisierung von 93E führte jedoch ausschließlich zum γ -Lakton. Das entsprechende δ -Lakton, das 5-Hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on, konnte nicht nachgewiesen werden.

Unsere Erfahrungen lassen es sinnvoll erscheinen, bei einem eventuellen Ausbau der Synthese das Konzept dahingehend zu ändern, daß die beiden OH-Gruppen der Weinsäure unterschiedlich geschützt werden und so die 5-OH-Gruppe vor der Laktonisierung selektiv freigesetzt wird. Auch die aufwendigen Reaktionssschritte, wie die Reduktion mit Diboran und Oxidation nach Pfitzner-Moffatt, sollten durch einfachere Methoden ersetzt werden (zum Beispiel Reduktion des Esters direkt zum Aldehyd mit DIBALH ²³⁴⁾).

2.5. Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen

Naturstoffe mit der Struktur 5-O-substituierter 5.6-Dihydro-2H-pyran-2-one zeigen häufig antibiotische oder antifungische Aktivität (Tabelle 1 Seite 6).

Wir haben deshalb eine Reihe unserer Syntheseprodukte auf antibiotische Wirkung prüfen lassen. Dies geschah im Plattendiffusionstest am Mikrobiologischen Institut der Universität Tübingen. Als Testorganismen dienten sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien sowie filamentöse Pilze (siehe auch Tabelle 30).

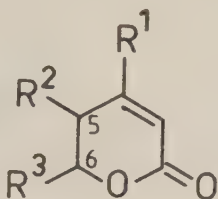
Als gut wirksam werden Substanzen bezeichnet, die eine minimale Hemmkonzentration von ca. 1 µg/ml besitzen.

Für die Ableitung einer eindeutigen Struktur-Reaktivitätsbeziehung ist die Anzahl der getesteten Verbindungen noch zu gering.

Man kann aber feststellen, daß für die Aktivität von 78 offensichtlich nicht oder nicht alleine das Jod verantwortlich ist, da auch die jodfreie Verbindung 79 wirksam ist. Weiterhin scheint feststellbar, daß die Sauerstoff-Funktion (Hydroxy oder Acetoxy) in Position 5.6 cis-orientiert sein muß; denn 73 ist im Gegensatz zu 72 völlig inaktiv. Dieser Befund ist interessant im Hinblick auf die Naturstoffe Asperlin (76) und Phomalakton (77), die als ausgesprochene Antibiotika bekannt sind und 5.6-cis-orientiert sind.

Es bleibt abzuwarten, ob die 5-Sauerstoff-Funktion für die Wirksamkeit essentiell ist; denn auch das in 5-Position nicht substituierte Goniotalamin (6) ist antibiotisch aktiv.

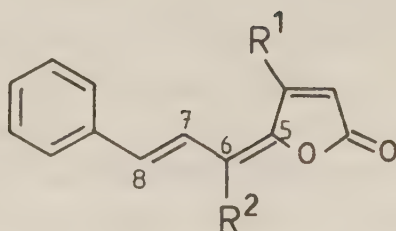
Weitere systematische Untersuchungen wären auf diesem Gebiet sehr wichtig und wertvoll.



Substanz	R ³	R ²	R ¹	Aktivität ^{a)}	
				antibiot.	antifung
<u>68</u>	CH ₃ CH ₂ CH- J	OTHP (cis)	H	inaktiv	inaktiv
<u>73</u>	CH ₃ CH ₂ CH- J	OH (trans)	H	inaktiv	inaktiv
<u>72</u>	CH ₃ CH ₂ CH- J	OH (cis)	H	mäßig	schwach
<u>78</u>	CH ₃ CH ₂ CH- J	OAc (cis)	H	gut	gut
<u>79</u>	CH ₃ CH ₂ CH-	OAc (cis)	H	gut	gut
Methoxy- <u>31</u>	C ₄ H ₉ CH-CH=CH- OH	H	OCH ₃	inaktiv	-
Hydroxy- <u>31</u>	C ₄ H ₉ CH-CH=CH- OH	H	OH	schwach	-
<u>31</u>	C ₄ H ₉ CH-CH=CH- OH	H	H	inaktiv	-
<u>30</u> (Umuravumbolid)	C ₄ H ₉ CH-CH=CH- OAc	H	H	inaktiv	-
<u>6</u> (Goniothalamine)	Ph-CH=CH-	H	H	gut	-
<u>7</u> (Psilotinin)	p HO-Ph-	H	H	schwach	-

Tab. 30 Ergebnisse der mikrobiologischen Tests
auf antibiotische und antifungische Wirkung 242)

Fortsetzung der Tabelle 30



Substanz	5,6-	7,8-	R ¹	R ²	antibiotische Aktivität ^{a)}
<u>56</u>					
(Piperolid)		,	OCH ₃	OCH ₃	sehr gering
<u>62</u>	dihydro		OCH ₃	OCH ₃	inaktiv
epoxi- <u>62</u>	dihydro	epoxi-	OCH ₃	OCH ₃	inaktiv
<u>61</u>	dihydro		OH	OCH ₃	inaktiv
<u>81a</u> ^{b)}	dihydro		H	OH	inaktiv

a) Als Testorganismen wurden verwendet:

Bakterien:

Arthrobacter citreus	Nocardia brasiliensis
Bacillus brevis	Proteus vulgaris
Bacillus subtilis ATCC 6633	Pseudomonas fluorescens
Bacillus subtilis ATCC 6051	Staphylococcus aureus
Escherichia coli K 12	Streptococcus faecalis
Micrococcus luteus	Streptomyces griseus
Mycobacterium spec.	Streptomyces viridochromogenes

Hefen:

Candida albicans
Rhodotorula rubra
Saccharomyces cerevisiae
Saccharomyces cerevisiae IS1
Schizosacharomyces pombe

Filamentöse Pilze:

Aspergillus panamensis
Botrytis cinerea
Mucor miehei
Paecilomyces varioti
Penicillium notatum

- b) Verbindung 81a wurde in der Abteilung Mikrobiologie der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH. in Braunschweig untersucht.

Als Testorganismen wurden eingesetzt:

Escherichia coli, Pseudomonas spec., Staphylococcus aureus,
Candida albicans, Mucor hiemalis.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Geräte und Methoden

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Heiztischmikroskop der Fa. REICHERT bestimmt und sind unkorrigiert.

Siedepunkte

Siedepunkte wurden in normalen Destillationsapparaturen oder bei Kugelrohrdestillation (BÜCHI GKR-50) gemessen.

^1H -Kernresonanzspektren

Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren dienten folgende Geräte: BRUKER-Physik WH 360 und WM 250 zur Aufnahme von Spektren in der Fourier-Transform-Technik. Die Spektren nach der CW-Methode wurden mit einem Gerät des Typs EM 390 bzw. EM 360 der Fa. VARIAN aufgenommen.

Lösungsmittel: Wenn nicht anders vermerkt, CDCl_3 .

Innerer Standard: TMS, angegeben sind δ -Werte in ppm.

^{13}C -Kernresonanzspektren

Zur Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren dienten folgende Geräte: BRUKER-Physik WM 250 und VARIAN XL 100.

Lösungsmittel: Wenn nicht anders vermerkt, CDCl_3 ; innerer Standard TMS.

Massenspektren

Die EI-Spektren wurden mit einem SM1-B der Fa. VARIAN MAT aufgenommen. Ionenquelle: EH1. Direkteinlaßsystem (Schubstange). Zur Registrierung verwendeten wir eine Auflösung von $M/\Delta M = 1000$, zur Bestimmung der hochaufgelösten Daten arbeiteten wir bei einer Auflösung von $M/\Delta M = 14000$ (10% Tal). Zur Auffindung metastabiler Signale wurden viele der Substanzen zusätzlich mit einem Gerät vom Typ CH4 der gleichen Firma vermessen. Ionenquelle: TO4, Direkteinlaßsystem (Ofenschleuse).

Die Ionisierungsenergie betrug normalerweise 70 eV. Die FD-Messungen erfolgten mit einem Gerät vom Typ MAT 312, ebenfalls von der Fa. VARIAN MAT. Fadenheizstrom: ca. 10 mA, Quellentemperatur: 80 °C. Die Substanzen wurden direkt auf den Faden aufgebracht. Angegeben sind die Daten im allgemeinen für $m/e \geq 40$ (Werte ohne Klammer) und relative Intensitäten $\geq 5\%$ (Werte in Klammern).

Infrarotspektren

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte auf einem Gerät vom Typ PERKIN-ELMER 457 in CHCl_3 -Lösung unter Verwendung einer Ausgleichsküvette (NaCl-Fenster, Fa. ORIEL) oder als KBr-Preßling.*)

Elektronenspektren

Die UV/VIS-Spektren wurden auf einem Gerät vom Typ ZEISS DMR 21 aufgenommen. Lösungsmittel: Methanol bzw. Ethanol p.a.

Spezifische Drehung

Die $[\alpha]_D^{20}$ - Werte wurden mit einem automatischen Polarisimeter vom Typ PERKIN-ELMER 141 bei 20 °C bestimmt (Schichtdicke 10 cm, Lösungsmittel war immer Methanol).

Messung der CD-Kurven

Die Aufnahmen der CD-Kurven wurden von Herrn Prof. Brockmann, Universität Bielefeld, durchgeführt. Die Messung erfolgte in einer 1 mm Küvette im Wellenlängenbereich 310-190 nm; Lösungsmittel war Methanol p.a., Konzentration $4 \cdot 10^{-4}$ - $9 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

Im experimentellen Teil ist der molare Circular dichroismus ($\Delta\epsilon$) [$1/\text{Mol} \cdot \text{cm}$] der entsprechenden Wellenlänge λ [nm] angegeben.

*) Frau Dipl.-Chem. A. Böttger-Vetter danke ich für
IR-Messungen

Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Herstellung von DC-Platten verwendeten wir Kieselgel H (Fa.MERCK), Schichtdicke 0.25 mm bzw. 0.5 mm für präparative Platten. Nach Lufttrocknung erfolgte die Aktivierung der Platten (105 °C/30 min.). Für die präparative DC wurden die Platten vor der Aktivierung nacheinander in Methanol und Chloroform/Methanol 9:1 gewaschen. Detektion von farblosen Substanzen: Joddampf, Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Fa.MERCK), UV-Licht (366 nm) und Anisaldehyd-Sprühreagenz (Reagenz Nr. 15 nach STAHL²⁴⁰). Bei Laufmittelgemischen werden immer Volumenanteile angegeben. Verwendete Abkürzungen: Laufmittel 1 (=Lm1): Chloroform/Methanol 98/2; Laufmittel 2 (=Lm2): Chloroform/Methanol 95/5; Laufmittel 3 (=Lm3): Chloroform/Methanol 9/1; Laufmittel 4 (=Lm4): Benzol/Essigester 9/1; Laufmittel 5 (=Lm5): Benzol/Essigester 7/3; Laufmittel 6 (=Lm6): Petrolether/Aceton 7/3; Laufmittel 7 (=Lm7): Chloroform/Methanol 99/1; Laufmittel 8 (=Lm8): Chloroform/Methanol 8/2; Laufmittel 9 (=Lm9): Chloroform/iso-Propanol 8/2; Laufmittel 10 (=Lm10): Petrolether/Aceton 8/2.

Säulenchromatographie (SC)

Als Sorbentien wurden Kieselgel 40 (Fa.MERCK) und Kieselgel MN 60 (<0.08 mm, Fa.MACHEREY-NAGEL). Bei Laufmittelgemischen sind immer Volumenanteile angegeben: Laufmittel 1 - 10 entsprechen den DC-Laufmittelgemischen (s.o.).

Gaschromatographie (GC)

Als Gaschromatograph stand ein Gerät vom Typ HEWLETT & PACKARD 5750 zur Verfügung. Detektor: WLD; Säule: Glas-säule 2 m 1/8" (inn.Durchm.) gepackt mit 2% SE 30 bzw. 2% SE 52 auf Chromosorb W (AW-DMCD, 60/80 mesh); Trägergas: Helium (ca.100 ml/min); Temperaturen: Einspritzblock 240 °C; Detektor 300 °C; Temperaturprogramm 10 °C/min.

Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC)

Für die HPLC stand ein WATERS-Hochdruckflüssigchromatograph zur Verfügung, bestehend aus einer Pumpe M 6000 A, einem Probeninjektionssystem U6K und einem UV/VIS Photometer M 440. Säulen: Mikroporasil® (Fa.WATERS) 30 cm 4 mm (inn.Durchm.); Nucleosil® 10-C₁₈-Fertigsäule (Fa.MACHERY-NAGEL) 30 cm 4 mm (inn.Durchm.). Alle Analysen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Detektion bei 280 nm oder 250 nm. Bei Laufmittelgemischen sind immer Volumenprozent angegeben.

Mikrobiologische Untersuchungen*

Die antibiotische Aktivität wurde in Agar-Platten-Diffusions-Tests ermittelt ($60 \cdot 10^3$ Keime/ml). Konzentrationsbereich 0.1 bis 80 µg/Plättchen. Verwendete Teststämmen siehe Seite 137.

*) Diese Arbeiten wurden ausgeführt von:

Frau Dr.H.Anke, Institut für Biologie II, Universität Tübingen, und Herrn Doz.Dr.H.Reichenbach, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig.

3.2. Reduktive Deoxygenierung

3.2.1 Synthese von (+)-Goniothalamine(6)

(+)-6-(2-Phenyl-ethenyl)-4-toluolsulfonyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (5)

4.3 g (20 mmol) Enol 45 (hergestellt nach Lit. ⁶⁸) wurden in 200 ml absol. Pyridin bei $-20 \pm 2^\circ \text{C}$ unter N_2 mit 7.6 g (40 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 6 h gerührt. Anschließend haben wir die Reaktionslösung auf Eis/Wasser gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt.

Der rotbraune Rückstand wurde an Kieselgel mit Lm4 chromatographiert.

Ausb.: 2.8 g (=38%)

DC: (Lm4) R_f 0.40

MS (SM 1 B): m/e (%) = 370(5, M^+), 216(18), 215(100), 198(9), 188(11), 187(82), 171(13), 155(31), 145(13), 132(7), 131(56), 130(31), 129(15), 128(7), 115(30), 104(15), 103(9), 92(9), 91(91), 77(7), 71(11), 69(24), 55(18).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 7.85(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.5-7.3(ca. 7H, m), 6.7(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.15(1H, dd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$), 5.80(1H, s), 5.0(1H, dt, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$), 2.7(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.45(3H, s).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ (370.4): Ber. C 64.85 H 4.90

Gef. C 64.97 H 4.62

(+)-6-(2-Phenyl-ethenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (6)

(= (+)-Goniothalamine)

1 g (2.7 mmol) Enolatosylat 5 wurden in 50 ml absol. DMSO gelöst und portionsweise mit insges. 50 mg NaBH_4 versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktions-

mischung haben wir dann auf 200 ml Wasser gegossen, mit Ether mehrfach extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der gelbe ölige Rückstand wurde mit Lm4 an Kieselgel chromatographiert.

Ausb.: 200 mg (=37%)

Schmp.: 81-83 °C (Lit. ⁵⁷⁾: 85-86 °C)

DC: (Lm4) R_f 0.16

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (C=O)

UV: λ_{max} (log ϵ) = 251(4.40), 282(341), 291(3.27)

[Lit. ⁵⁷⁾ 252(4.30), 283(3.23), 292(3.04)]

MS (SM 1 B): m/e (%) = 200(48, M^+), 172(12), 131(16) 130(6), 129(9), 128(8), 115(10), 105(6), 104(55), 103(11), 91(34), 78(7), 77(12), 69(5), 68(100), 51(5).

Hochaufgelöste MS-Daten: m/e 200.0837 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M^+)

^1H -NMR (90 MHz): δ = 7.5-7.3 (5H, m), 7.0-6.6 (2H, m: H-4 und H-8), 6.25 (dd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$: H-7), 6.05 (d, $J=10\text{Hz}$: H-3) (zus. 2H), 5.1 (1H, dt, $J_1 \sim J_2 = 6\text{Hz}$), 2.5 (2H, m: H-5).

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (200.2): Ber. C 77.98 H 6.04
Gef. C 78.08 H 5.93

3.2.2. Synthese von Psilotinin (7)

4-Methylthiomethoxybenzaldehyd (9).

24 g (0.2 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd (Fa. EGA) wurden in 100 ml wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriamid (=HMPT) gelöst und langsam (die Reaktionslösung schäumt stark) mit 5.2 g (0.22 mol) Natriumhydrid (80proz. in Paraffin) bei Raumtemp. versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion (ca. 1h) wurden 18 ml (0.22 mol) Chlor-dimethylsulfid (Fa. EGA) zugetropft und bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 1 l Wasser gegossen und mehrfach mit Benzol extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und destilliert.

Ausb.: 28 g (=78%)

Sdp.: 111 °C/O.15 Torr

¹H-NMR (90 MHz): δ = 9.7(1H,2), 7.7(2H,d,J=9Hz),
7.0(2H,d,J=9Hz), 5.1(2H,s), 2.2(3H,s).

Analyse: C₉H₁₀O₂S (182.2): Ber. C 59.32 H 5.53

Gef. C 59.44 H 5.63

4-Hydroxy-6-[4-(methylthiomethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-
2H-pyran-2-on (10).

In Anlehnung an Lit. ⁶⁸⁾ wurden 2.1 g (0.09 mol) Natriumhydrid in 200 ml absol. Tetrahydrofuran (=THF) bei 0 °C unter Schutzgas suspendiert, 10.4 g (0.09 mol) Acetessigester zugetropft und nach 10 min 2.8 g Butyllithium (als ca. 15proz. Lösung in Hexan) zugegeben. In diesen Ansatz wurden nach weiteren 10 min 8.2 g (0.045 mol) Aldehyd 9, gelöst in 50 ml absol. THF, zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 1.5 l Eis/Wasser gegossen, noch 3 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend zweimal mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase haben wir nach Ansäuern mit konz. HCl (pH 1-2) mehrfach mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt.

Ausb.: 9 g (=75%)

Schmp.: 115-117 °C (aus Essigester)

DC: (Lm2) R_f < 0.1. - IR (KBr): 1750 (sh), 1725, 1666, 1608 cm⁻¹.

MS (SM 1 B): m/e(%) = 266(3,M⁺); 222(11), 127(5), 85(6), 63(8), 62(5), 61(100), 44(22), 43(14).

¹H-NMR (60 MHz): Tab. 2 (S. 26)

Analyse: C₁₃H₁₄O₄S (266.3): Ber. C 58.63 H 5.30

Gef. C 58.59 H 5.16

6-[4-(Methylthiomethoxy)-phenyl]-4-toluolsulfonyloxy-
5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (11).

4.0 g (0.015 mol) Lakton 10 wurden in 100 ml absol. THF gelöst und bei -20°C portionsweise mit 4.8 g (0.025 (0.025 mol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Zu diesem Ansatz wurden tropfenweise 1.2 ml (0.015 mol) Pyridin gegeben. Nach 6 h bei -20°C wurde i.Vak. eingengt, dann mehrfach mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte nacheinander mit Wasser, 5proz. HCl und Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. lieferten 6.2 g rotbraunen Rückstand, den wir an 500 g Kieselgel mit Lm4 chromatographierten. Wir erhielten nach Umkristallisieren aus Essigester hellgelbe Kristalle.

Ausb.: 2.4 g (=38%)

Schmp.: $86-87^{\circ}\text{C}$

DC: (Lm4) R_f 0.29

IR (KB): 1725, 1640, 1504, 1370 cm^{-1} .

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 420(7, M^+)$, 281(2), 155(12), 91(32), 65(5), 63(6), 61(100).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): Tab. 3 (S. 27) und Abb. 10 (S. 26)

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz): Tab. 4 (S. 28)

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2$ (420.5): Ber. C 57.13 H 4.79

Gef. C 57.38 H 5.02

6-[4-(Methylthiomethoxy)-phenyl]-3-[4-toluolsulfonyl-
1.4-dihydropyridyl]-4-toluolsulfonyloxy-5.6-dihydro-
2H-pyran-2-on (11a).

Führt man die Tosylierung von 10 nicht in THF sondern ausschließlich in Pyridin durch, so fällt beim Einengen der etherischen Lösung Nebenprodukt 11a in schwach gelben Kristallen an.

Ausb.: 3.0 g (=30%) bei 0.015 molarem Ansatz

Schmp.: $138-139^{\circ}\text{C}$

DC: (Lm4) R_f 0.38

IR (KBr): 1724, 1506, 1372 (sh), 1360 cm^{-1} .

MS (MAT 312-FD): Abb. 11 (S. 29)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): Tab. 5 (S. 30) und Abb. 12 (S. 29)

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz): Tab. 6 (S. 31)

6-Propyl-4-toluolsulfonyloxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (13)

15 g (0.1 mol) 6-Propyl-4-hydroxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (hergestellt analog 10 in Anlehnung an Lit. ⁶⁸); Schmp. 90-91 °C) wurden in 300 ml absol. Pyridin gelöst und bei -20 °C portionsweise mit 38 g (0.2 mol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 6 h wurde die rot-braune Reaktionslösung auf 800 ml Eis/Wasser gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Dabei scheidet sich das kristalline Nebenprodukt 13a ab. Es wurde filtriert und die etherische Phase nacheinander mit Wasser, verdünnter H₂SO₄ und Wasser gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen liefert ein gelbes Öl.

Ausb.: 10 g (=34%)

DC: (Lm4) R_f 0.31

¹H-NMR (90 MHz): = 7.85(2H,d,J=9Hz), 7.4(2H,d,J=9Hz), 5.7(1H,d,J=1Hz), 4.45(1H,m), 2.5(5H,m+s), 1.8-1.2(4H,m), 0.9(3H,t,J=7Hz)

¹³C-NMR (20.15 MHz): Tab.4 (S.28)

Nebenprodukt (13a)

Das bei der Herstellung von 13 anfallende Nebenprodukt 13a haben wir zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Ausb.: 6 g

DC: (Lm4) R_f 0.42

MS (SM 1 B): m/e(%) = 388(62,Ion höchster Masse), 319(7), 318(33), 172(13), 171(25), 156(12), 155(38), 146(10), 142(9), 139(8), 130(9), 129(25), 117(5), 116(5), 115(7), 97(5), 93(5), 91(100)

Molmasse 536 ± 32 (dampfdruckosmometrisch in CH₂Cl₂)

Hochaufgelöste MS-Daten: m/e 388.12242 C₂₀H₂₂NO₅S (M⁺-Tos)

¹H-NMR (250 MHz): δ = 7.80(2H,d,J=9Hz), 7.59(2H, d,J=9Hz), 7.44(2H,d,J=9Hz), 7.28(2H,d,J=9Hz), 6.21(2H,m), 4.53(2H,m), 4.39(1H,m), 3.0-2.8(2H,m), 2.51(3H,s), 2.39(3H,s), 4.06(1H,m), 1.85-1.35(4H,m), 0.94(3H,t,J=7Hz)

^{13}C -NMR (20.15 MHz): δ = 164.85(s:C-2), 159.09(s:C-4), 146.92(s:C-4'), 144.08(s:C-4'''), 135.35(s:C-1'''), 132.24(s:C-1'), 130.38(d:C-3',C-5'), 129.81(d:C-3''',C-5'''), 127.95(d:C-2',C-6'), 126.81(d:C-2''',C-6'''), 122.61(d:C-3''), 122.44(d:C-5'')*, 120.62(s:C-3), 107.95(d:C-2'')*, 107.82(d:C-6'')*, 75.45(d:C-6), 36.38(t:C-5), 33.26(t,C-7), 29.91(d:C-1'), 21.80(q:CH₃-C-4'), 21.50(q:CH₃-C-4'''), 17.98(t:C-8), 13.64(q:C-9)

* kann auch vertauscht sein

6-[4-(Methylthiomethoxy)-phenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (12)

1.6 g (3.8 mmol) Tosylat 11 wurden in 50 ml absol. Dimethylsulfoxid (=DMSO) gelöst und bei Raumtemp. mit 150 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 6 h Rühren (unter DC-Kontrolle) wurde auf Wasser gegossen und mit Ether mehrfach extrahiert. Trocknung über Na₂SO₄ und Einengen i.Vak. lieferte 800 mg gelbes Öl, das an 100 g Kieselgel mit Lm4 chromatographiert wurde. Man erhielt neben 200 mg Ausgangsmaterial 11 schwach gelbe Kristalle.

Ausb.: 440 mg (=46%)

Schmp.: 67-69 °C

DC: (Lm4) R_f 0.22

IR (KBr): 1724, 1608, 1503 cm⁻¹.

MS (SM 1 B): m/e (%) = 250(12, M⁺), 68(7), 63(8), 62(5), 61(100).

^1H -NMR (90 MHz): δ = 7.4(2H,d,J=9Hz, 7.0(3H,m+d,J=9Hz: Teil des AA'BB'-Systems und H-4), 6.15(1H,dd,J₁=9.5, J₂=ca. 1.5Hz:H-3), 5.4(1H,dd,J₁=9.5Hz,J₂=6.0Hz:H-6), 5.2(2H,s), 2.6(2H,m:H-5_a und H-5_e), 2.25(3H,s).

Analyse: C₁₃H₁₄O₃S (250.3) Ber. C 62.38 H 5.64

Gef. C 62.26 H 5.51

6-[4-(Methylthiomethoxy)-phenyl]-tetrahydro-pyran-2-on (12a)

Bei der Herstellung von 12 fällt im Zuge der chromatographischen Reinigung 12a als schwach gelbes Öl an.

Ausb.: 250 mg (=26%) bei 3.8 mmol Ansatz

DC: (Lm4) R_f 0.17

MS (SM 1 B): m/e (%) = 252(16, M^+), 91(16), 85(12), 83(19), 65(7), 63(11), 62(7), 61(100).

1H -NMR (90 MHz): δ = 7.3-6.9(4H,m), 5.3-5.0(3H,m+s), 2.7-2.4(2H,m), 2.2(s), 2.4-1.5(m) (zus.7H).

6-[4-Hydroxyphenyl]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (7)

210 mg (0.85 mmol) Lakton 12 wurden in 10 ml Acetonitril/Wasser (4/1) gelöst, mit 300 mg Quecksilber-II-chlorid versetzt und 6 h auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 30 ml Ether verdünnt, vom Niederschlag abfiltriert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Den nach Trocknung und Einengen verbliebenen Rückstand haben wir an 30 g Kieselgel mit Lm2 chromatographiert.

Ausb.: 120 mg (=75%)

Schmp.: 136-138 °C (Lit. 62) 136-138 °C)

DC: (Lm2) R_f 0.45 (Anisaldehyd: blauviolett).

UV(Methanol): λ_{max} (lge) = 218(4.11), 275(3.20), 282 (3.13) nm

IR (KBr): 3330 (OH), 1695 (C=O), 1616, 1266, 814 cm^{-1} .

MS (SM 1 B): m/e (%) = 190(23, M^+), 145(5), 121(17), 120(8), 69(6), 68(100), 65(7), 40(9), 39(12).

1H -NMR (250 MHz): Tab. 8 (S. 35)

Das Signal für Proton H-6 erscheint im 1H -NMR (in CD_3OD bei δ = 5.35(1H,dd, J_1 =11.OHz, J_2 =4.5Hz).

Analyse: $C_{11}H_{10}O_3$ (190.2) Ber. C 69.46 H 5.30

Gef. C 69.29 H 5.02

3.2.3. Glucosidierung von Psilotinin (7) und
Trennung der Epimeren 22 und 23

6- [4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-phenyl)]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (16a) und

6- [4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy-phenyl)]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (16b)

190 mg (1 mmol) Psilotinin (7) wurden in 20 ml absol. Ether suspendiert. In Anlehnung an Lit.¹³⁶ wurde nach Zugabe von 520 mg (1.5 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetylglucose und 0.23 ml (1.5 mmol) Azodicarbonsäure-diethylester (Fa. FLUKA) eine Lösung aus 395 mg Triphenylphosphin in 10 ml Ether zugetropft. Das Reaktionsgemisch haben wir über Nacht bei Raumtemp. gerührt, dann i.Vak eingengt und den Rückstand an 100 g Kieselgel 60 mit Lm6 chromatographiert. Man erhielt 250 mg farbloses Öl [DC (Lm6): R_f 0.25], das durch erneute Chromatographie an 50 g Kieselgel 60 mit Lm7 in die Komponenten 16a und 16b getrennt werden konnte, die beim Einengen kristallin anfallen.

Tetraacetyl- α -glucosid 16a:

Ausb.: 11 mg farblose Kristalle

Schmp.: 202-204 °C ; $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (0.9proz) in CHCl_3)

DC: (Lm7) R_f 0.35 (Anisaldehyd: blaugrün)

IR (KBr): 1755 cm^{-1} (C=O)

MS (MAT 312): m/e (%) = 331(11, Ion höchster Masse),

169(46), 127(10), 115(7), 109(37), 68(12), 44(5), 43(100)

^1H -NMR (250 MHz): Abb. 14 (S. 38) δ = 7.38(2H,d, J =9Hz), 7.13(2H,d, J =9Hz), 6.97(1H,ddd, J_1 =10Hz, J_2 =5.5Hz, J_3 =3Hz:H-4), 6.15(1H,ddd, J_1 =10Hz, J_2 =2.5Hz, J_3 =1Hz:H-3), 5.75(d, J =3.5Hz:H-1') und 5.69(dd, J_1 =9.5, J_2 =9.0) (zus.2H), 5.42(1H,dd, J_1 =11Hz), J_2 =5.5Hz:H-6), 5.16(1H,t, J =9Hz), 5.06(1H,dd, J_1 =9.5, J_2 =3.5Hz), 4.3-4.2(3H,m), 2.67(dd, J_1 =18.5Hz, J_2 =3Hz, J_3 =2.5Hz:H-5) und 2.58(ddd, J_1 =18.5Hz, J_2 =5.5Hz, J_3 =1Hz:H-5) (zus.2H), 2.07 (12H,breit,4xOAc).

^{13}C -NMR (20.15 MHz): Tab. 9 (S. 40)

Tetraacetyl- β -glucosid 16b:

Ausb.: 63 mg farblose Kristalle

Schmp.: 95-115 $^{\circ}\text{C}$

DC: (Lm7) R_f 0.33 (Anisaldehyd: blaugrün)

IR (KBr): 1755 cm^{-1} (C=O)

$[\alpha]_D^{20} = + 32^{\circ}$ (0.7proz. in CHCl_3)

MS (MAT 312): $m/e(\%)$ = 331(2, Ion höchster Masse), 169(12), 127(4), 109(14), 68(7), 43(100).

^1H -NMR (250 MHz): Abb. 15 (S. 39) δ = 7.37(2H,d, J =9Hz), 7.02(d, J =9Hz) und 6.96(m) (zus.3H), 6.14(1H,ddd, J_1 =10Hz, J_2 =2.5Hz, J_3 =1Hz:H-3), 5.42(1H,dd, J_1 =10.5Hz, J_2 =5.5Hz:H-6), 5.35-5.05(4H,m), 4.30(1H,dd, J_1 =12Hz, J_2 =5Hz:H-6'_A), 4.18(1H,dd, J_1 =12Hz, J_2 =2.5Hz:H-6'_B), 3.89(1H,m:H-5'), 2.67(ddd, J_1 =18Hz, J_2 =3Hz, J_3 =2.5Hz:H-5), 2.59(ddd, J_1 =18Hz, J_2 =5Hz, J_3 =1Hz:H-5), 2.10(s', 2.08(s), 2.07(s), 2.05(s) (zus.12H)

^{13}C -NMR (20.15 MHz): Tab. 9 (S. 40)

2,3,4,6-Tetra-O-(α -ethoxyethyl)-D-glucopyranose (20)
(Anomerengemisch)

In Anlehnung an Lit.¹⁴³⁾ wurden 2 g β -Benzyl-D-glucosid (hergestellt nach Lit.²³⁵⁾ in 20 ml THF gelöst, mit 10 ml Ethylvinylether und 100 mg Pyridintoluolsulfonat versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand an 80 g Kieselgel 60 mit Lm6 chromatographiert. Das farblose Öl (3.1 g; DC (Lm6): R_f 0.86) wurde in Methanol gelöst und mit 800 mg Pd/C (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck 2 Tage lang hydriert. Filtrieren, Einengen und Chromatographieren an 80 g Kieselgel 60 mit Lm6 lieferte 20 als farbloses Öl.

Ausb.: 1.2 g (=53%)

DC: (Lm6) R_f 0.38 (Anisaldehyd: grün)

MS (MAT 312): $m/e(\%) = 395(4, [M-CH_3CHOC_2H_5]^+)$, 333(3), 305(6), 259(10), 217(9), 173(11), 145(26), 101(19), 74(41), 73(98), 45(100), 44(10), 43(21)

¹H-NMR (90 MHz) $\delta = 5.3-4.5(5H, m)$, $4.0-3.3(ca. 15H, m)$, $1.4-0.9(24H, m)$

6-[4-(α -D-Glucopyranosyloxy)-phenyl]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (23) = (24) und (epi-24) und

6-[4-(β -D-Glucopyranosyloxy)-phenyl]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (22) = (8) und (epi-8)

250 mg 7 wurden in 50 ml Ether suspendiert, mit 1.1 g 20 und 0.39 ml Azodicarbonsäurediethylester versetzt und mit 650 mg Triphenylphosphin wie oben angegeben glucosidiert und aufgearbeitet. Nach Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Kieselgel 60 mit Lm6 fielen 550 mg farbloses Öl an [DC (Lm6): R_f 0.25], das zur Entfernung der Schutzgruppen in 30 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 100 mg Pyridintoluolsulfonat 18 h bei

Raumtemp. gerührt wurde. Den nach dem Einengen i.Vak. verbliebenen Rückstand haben wir zunächst an 50 g Kieselgel 60 mit Lm8 chromatographisch gereinigt | DC (Lm8): R_f 0.43| und dann an 20 g Kieselgel unter Verwendung von Lm9 in α -Glucoside und β -Glucoside getrennt.

α -Glucosid 23 = 24 und epi-24 :

Ausb.: 20 mg (amorphes Pulver)

DC: (Lm9): R_f 0.11 (Anisaldehyd: blaugrün)

IR (KBr): 1720 (sh), 1705 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz in D_2O): Tab. 10 (S. 45) und Abb. 19 (S. 43)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz in CD_3OD): δ = 7.40 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.11 (1H, ddd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$, $J_3=3\text{Hz}$:H-4), 6.08 (1H, ddd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, $J_3=1\text{Hz}$:H-3), 5.49 und 5.46 (zus. 2H, m), 3.9-3.35 (ca. 6H, m), 2.75-2.55 (2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz, in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): Tab. 11 (S. 46)

β -Glucosid 22 = 8 und epi-8 :

Ausb.: 35 mg (viskoses Öl)

DC: (Lm9) R_f 0.13 (Anisaldehyd: blaugrün)

IR (KBr): 1720 (sh), 1705 cm^{-1}

FD-MS (MAT 312): $m/e(\%)$ = 352(22, M^+), 308(17), 190(12), 163(100), 68(43), 46(19)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz in D_2O): Tab. 10 (S. 45) und Abb. 18 (S. 43)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz in CD_3OD): δ = 7.40 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, 7.13 (d, $J=9\text{Hz}$) und 7.11 (m: H-4) (zus. 3H), 6.09 (1H, ddd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, $J_3=1\text{Hz}$: H-3), 5.48 (1H, dd, $J_1=10.5\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$: H-6), 4.9 (breit: OH und H-1'), 3.90 (1H, dd, $J_1=11.5\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$: H-6'), 3.69 (1H, dd, $J_1=11.5\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$: H-6'), 3.5-3.3 (ca. 4H, m), 2.75-2.55 (2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz, in CD_3OD): Tab. 11 (S. 46)

Trennung der Epimerengemische durch Hochdruckflüssig- chromatographie (=HPLC)

Das Gemisch der epimeren α - und β -Glucoside wurde durch HPLC an Nucleosil® 10-C₁₈ (Säulenlänge: 30 cm; $\varnothing$: 4 mm) mit Wasser/Methanol/iso-Propanol (95/4/1) in die reinen 6-Epimeren getrennt; Detektion photometrisch bei 254 nm. Mit einem Durchfluß von 2 ml/min registrierte man folgende Retentionszeiten

a) bei einfacher Chromatographie:

b) nach einmaligem Recycling:

	a) t_R	min	b)
α -Glucoside: $\begin{array}{c} \text{24} \\ \diagup \\ \text{23} - \text{---} \\ \diagdown \\ \text{epi-24} \end{array}$	38		82
	38		80
β -Glucoside: $\begin{array}{c} \text{8} \\ \diagup \\ \text{22} - \text{---} \\ \diagdown \\ \text{epi-8} \end{array}$	30		64
	32		68

Durch wiederholte Injektion von 40 μ l einer 2proz. Lösung des Glucosidgemisches in Methanol wurden unter Anwendung von Peak-shaving mit einmaligem Recycling die reinen Glucoside erhalten (Tab. 12 (S. 48))

CD-Messungen a):

Lösungsmittel: Methanol; 1 mm Küvette

Substanz	$\Delta\epsilon$ [l/Mol · cm]				c [mol/l] ^{b)}
	277 nm	272 nm	265 nm	237 nm	
<u>1</u>	- 2.4	- 3.3	- 3.4	- 5.1	$9.5 \cdot 10^{-4}$
<u>epi-1</u>	+ 1.5	+ 2.2	+ 2.7	+ 4.4	$9.2 \cdot 10^{-4}$
<u>epi-12</u>	+ 1.7	+ 2.5	+ 2.6	+ 4.1	$6.9 \cdot 10^{-4}$
<u>12</u>	- 1.3	- 1.7	- 2.0	- 3.2	$4.4 \cdot 10^{-4}$

3.2.4. Synthese von Umuravumbolid und Epi-Umuravumbolid (30a) und (30b)

2-[(2-Buten-4-ol-yl)oxy]-2H-tetrahydropyran (33)

48 g (0.54 mol) 2-Buten-1,4-diol (Fa. EGA-Chemie) wurden in 2 l absol. Ether gelöst und nach Zugabe von 0.1 ml POCl_3 tropfenweise mit einer Lösung von 41 ml (0.45 mol) 3,4-Dihydropyran (Fa. EGA-Chemie) in 100 ml absol. Ether versetzt und bei Raumtemp. 25 h gerührt. Nach einmaligem Waschen mit ges. NaHCO_3 -Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand destilliert.

a) Herrn Prof. Dr. H. Brockmann, Bielefeld, danken wir für die Durchführung der CD-Messungen

b) Bedingt durch die geringen Substanzmengen muß mit einem Einwaagefehler von ca. $\pm 20\%$ gerechnet werden.

Ausb.: 62 g (=80%)

Sdp.: 98-103 °C/0.3 Torr

DC: (Lm1): R_f 0.43

GC: T_d 137 °C

IR: 3450 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 5.9-5.6 (2H,m), 4.7(1H,m),
4.2 (4H,m), 4.1-3.2 (2H,m), 1.9-1.3 (6H,m)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (172.2): Ber. C 62.77 H 9.36

Gef. C 62.94 H 9.74

2-[(2-Buten-4-yl)oxy]-2H-tetrahydropyran (34)

20 g 33 wurden in 800 ml Aceton mit 30 g MnO_2 (gefällt,
aktiv, Fa.Merck) 60 h lang bei Raumtemp. geschüttelt;
nach Abzentrifugieren des anorganischen Materials wurde
i.Vak eingengt und destilliert.

Ausb. 15 g (=74%)

Sdp.: 80-85 °C/0.2 Torr

DC: (Lm1) R_f 0.80

GC: T_d 126 °C

IR: 1695 cm^{-1} (C=O)

MS (MAT 312 - GC/MS): $m/e(\%)$ = 170(0.4, M^+), 85(56),
84(55), 83(28), 69(14), 68(10), 67(13), 58(29), 57(49),
56(30), 55(100), 54(24), 53(13)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 9.65(ca.1H,d, J =8Hz), 6.65(1H,dt,
 J_1 =11Hz, J_2 =6Hz), 6.02(1H,ddt, J_1 =11Hz, J_2 =8Hz, J_3 =1Hz),
4.6(3H,m), 4.0-3.3(2H,m), 1.9-1.3(6H,m).

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2): Ber. C 63.51 H 8.29

Gef. C 63.67 H 8.36

2-[2-Octen-4-ol-yl)oxy]-2H-tetrahydropyran (35)

Zu einer aus 3 g (0.125 mol) Magnesium und 17 g (0.125 mol) 1-Brombutan in 150 ml absol. Ether hergestellten Grignard-lösung wurden bei 0 bis +5 °C 14 g (0.082 mol) Aldehyd 34, gelöst in 50 ml Ether, zugetropft. Anschließend wurde 30 min zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen tropfenweise mit 50 ml Wasser versetzt, dann mit 10proz. H₂SO₄ neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wurden die vereinigten Etherphasen i.Vak eingengt und destilliert.

Ausb.: 13 g (=70%)

Sdp.: 115-120 °C/0.2 Torr

DC: (Lm1) R_f 0.38

GC: T_d 170 °C

IR: 3470 cm⁻¹ (OH)

MS: (MAT 312 - GC/MS): m/e(%) = 210(0.2, Ion höchster Masse) 127(10), 126(27), 109(15), 103(27), 101(15, 87(24), 86(29), 85(93), 84(53), 83(32), 81(17), 78(6), 70(27), 69(77), 68(8), 67(42), 59(6), 58(9), 57(100), 56(97), 54(21), 53(17).

¹H-NMR (90 MHz): δ = 6.0-5.5(2H,m), 4.7(1H,m), 4.5-3.3 (5H,m), 2.9(1H,s,breit OH), 2.0-1.1(12H,m), 0.9(3H,t,J=)Hz).

Analyse: C₁₃H₂₄O₃ (228.3): Ber. C 68.38 H 10.59

Gef. C 68.26 H 10.29

2-[4-Methylthiomethoxy-2-octenyl)oxy]-2H-tetrahydro-
pyran (36)

16 g (0.07 mol) 35, gelöst in 200 ml absol. Dimethylsulfoxid, wurden in Anlehnung an Lit.¹³⁰⁾ mit einem Gemisch aus 150 ml Acetanhydrid und 27 ml Essigsäure bei Raumtemp. 72 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde in 2.5 l

kalte, gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen, 2 h bei Raumtemp. gerührt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen haben wir mit gesättigter NaHCO_3 , dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i.Vak. eingengt und destilliert.

Ausb.: 15.1 g (=75%)

Sdp.: 152-158 °C/0.2 Torr

GC: T_d 194 °C

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 6.0-5.0(2H,m), 4.7(3H,m), 4.5-3.3(5H,m), 2.1(3H,s), 2.0-1.1(12H,m), 0.9(3H,t,J=7Hz)

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$ (288,5) Ber. C 62.46 H 9.78

Gef. C 62.67 H 9.86

4-(Methylthiomethoxy)-2-octen-1-ol (37)

15 g 36, gelöst in 300 ml Methanol, wurden mit 0.1 ml 10proz. HCl 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann i.Vak. auf ca. 100 ml eingengt, auf gesättigte NaHCO_3 gegossen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurden die vereinigten Chloroform-Extrakte i.Vak. eingengt und destilliert.

Ausb.: 9.8 g (=90%)

Sdp.: 95-100 °C/0.1 Torr

DC: (Lm1) R_f 0.18 -

GC: T_d 150 °C

IR: 3450 cm^{-1} (OH)

MS (MAT 312 - GC/MS): $m/e(\%)$ = 204(0.2, M^+), 143(15), 127(13), 126(31), 125(16), 110(6), 109(53), 99(15), 97(7), 95(6), 87(6), 85(30), 84(18), 83(35), 82(18), 81(39), 79(13), 77(8), 73(5), 71(9), 70(16), 69(71), 68(12), 67(88), 65(6), 63(6), 62(6), 61(93), 59(9), 57(53), 56(13), 55(100), 54(11), 53(16), 51(6)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 6.0-5.2(2H,m), 4.8-3.9(5H,m), 2.9(ca.1H,breit), 2.15(3H,s), 1.7-1.1(6H,m), 0.9(3H,t,J=7Hz).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ (204.3) Ber. C 58.78 H 9.87

Gef. C 59.17 H 10.11

4-(Methylthiomethoxy)-2-octen-1-al (38)

9.5 g 37 in 300 ml Aceton wurden mit 20 g Mangan-IV-oxid (gefällt, aktiv, Fa.Merck) versetzt und bei Raumtemp. 24 h geschüttelt. Nach Abtrennen des anorganischen Materials durch Zentrifugieren wurde i.Vak. eingengt und destilliert.

Ausb.: 5.6 g (=60%)

Sdp.: 75-82 °C/0.06 Torr

DC: (Lm1) R_f 0.80 (Anisaldehyd: tiefblau)

GC: T_d 148 °C

IR: 1695 cm^{-1} (C=O)

MS (MAT 312 - GC/MS): $m/e(\%)$ = 202(0.3, M^+), 172(11), 143(9), 133(5), 126(7), 125(38), 124(20), 111(5), 107(10), 98(8), 95(14), 91(6), 87(10), 85(10), 83(21), 82(15), 81(59), 79(14), 70(9), 69(15), 68(7), 67(14), 63(6), 62(8), 61(100), 57(30), 56(5), 55(67), 54(7), 53(16).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 9.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=6\text{Hz}$), 6.21(1H, dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=8\text{Hz}$), 4.8-4.3(3H, m), 2.12(3H, s), 1.7-1.0(6H, m), 0.9(3H, t, $J=7\text{Hz}$).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (202.3) Ber. C 59.37 H 8.97

Gef. C 59.55 H 9.13

4-Hydroxy-6-[3-(methylthiomethoxy)-1-heptenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (39)

In 150 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei 0 °C unter Schutzgas 760 mg (0.032 mol) Natriumhydrid suspendiert, 4.1 ml (0.032 mol) Acetessigester zugetropft und nach 10 min 19.8 ml einer 1.6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan (Fa.Merck) zugegeben. In Anlehnung an Lit. ⁶³⁾ haben wir nach 10 min zu diesem Ansatz 3.2 g (0.016 mol) Aldehyd 38, gelöst in 30 ml absol. Tetrahydrofuran, zugetropft und weitere 30 min bei 0 °C ge-

rührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 1 l Eis/Wasser gegossen, 3 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend zweimal mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde nach Ansäuern mit konz. HCl (auf pH 1-2) mehrfach mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Chromatographie des öligen Rückstandes an 300 g Kieselgel 60 mit Lm2 ergab 39.

Ausb.: 1.9 g (=42%)

DC: (Lm3) R_f 0.65 (einheitlich; Anisaldehyd: dunkelblau)

IR (Film): 1760(sh), 1724, 1667, 1618 cm^{-1}

^1H -NMR (250 MHz): Abb. 23 (S. 56) δ = 5.79(2H,m), 5.23(1H,m:H-6), 4.68(1H,ca.1Hz gegeneinander verschoben, beide J =11.5Hz), 4.49(ca.0.4H,d, J =11.5Hz), 4.48(ca.0.6H,d, J =11,5Hz), 4.18(1H,m), 3.63|1H,d, J =19Hz: H_A -3(Ketoform)|, 3.45|1H,d, J =19Hz: H_B -3(Ketoform)|, 2.82(ca.0.6H,dd, J_1 =18, J_2 =3.5Hz), 2.81(ca.0.4H,dd, J_1 =18, J_2 =3.5Hz), 2.64(1H,dd, J_1 =18, J_2 =10Hz), 2.17(3H,s), 1.7-1.2(ca.6H,m), 0.9(3H,t, J =7Hz).

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (286.4) Ber. C 58.71 H 7.74

Gef. C 58.55 H 7.47

6-[3-(Methylthiomethoxy)-1-heptenyl]-4-toluolsulfonyl-
oxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (40)

1.7 g (6 mmol) 39 wurden in 60 ml absol. Pyridin gelöst und bei -20°C portionsweise mit 1.9 g (10 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Lösung färbt sich dabei langsam rotbraun. Nach 5 h bei -20°C wurde auf 500 ml Eis/Wasser gegossen, mit Ether mehrfach extrahiert und die vereinigten Etherextrakte nacheinander mit Wasser, 5proz. HCl und Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. liefert 2.1 g rotbraunes Öl, das wir an 300 g Kieselgel mit Lm4 chromatographiert haben.

Ausb.: 0.9 g (=35%) hellgelbes Öl

DC: (Lm4) R_f 0.25 (einheitlich; Anisaldehyd: rotviolett)

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 440(0.5\%, M^+)$, 363(7), 285(5), 209(15), 207(14), 192(9), 191(25), 157(7), 156(11), 155(100), 153(9), 143(12), 139(7), 136(7), 125(29), 124(6), 123(14).

1H -NMR (250 MHz): $\delta = 7.85(2H, d, J=8Hz)$, $7.42(2H, d, J=8Hz)$, $5.77(1H, d, J=1Hz)$, $5.71(2H, m)$, $4.92(1H, m)$, $4.70(d, J=12Hz)$, $4.67(d, J=12Hz)$ (zus. 1H), $4.49(d, J=12Hz)$, $4.46(d, J=12Hz)$ (zus. 1H), $4.14(1H, m)$, $2.6(2H, m)$, $2.50(3H, s)$, $2.15(3H, s)$, $1.61(H_2O, breit)$, $1.7-1.2(ca. 6H)$, $0.9(3H, t, J=7Hz)$.

Analyse: $C_{21}H_{28}O_6S_2$ (440.6) Ber. C 57.25 H 6.41

Gef. C 57.48 H 6.56

6- [3-(Methylthiomethoxy)-1-heptenyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (41)

900 mg Tosylat 40 wurden in 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemp. mit insgesamt 70 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 6 h Rühren (DC-Kontrolle) wurde auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Trocknung und Einengen i. Vak. lieferte 400 mg eines gelben Öles, das an 50 g Kieselgel mit Lm4 chromatographiert wurde.

Ausb.: 190 mg (=36%)

DC: (Lm4) R_f 0.15 (Anisaldehyd: blaugrau)

IR: 1720 cm^{-1} (C=O)

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 270(ca. 1\%, M^+)$, 240(5), 223(6), 209(6), 194(31), 193(55), 192(6), 175(6), 144(7), 143(26), 138(11), 133(6), 125(48), 107(8), 98(7), 97(83), 95(6), 81(9), 78(12), 69(11), 68(21), 67(9), 61(100), 57(5), 55(79), 43(6), 41(21).

1H -NMR (250 MHz): $\delta = 6.82(1H, ddd, J_1=10Hz, J_2=5Hz, J_3=4Hz)$, $6.08(1H, ddd, J_1=10Hz, J_2=2Hz, J_3=1Hz)$, $5.87-5.69(2H, m)$, $4.97(1H, ddd, J_1=9Hz, J_2=6Hz, J_3=5.5Hz)$, $4.69(d, J=11Hz)$ und 1 Hz dagegen verschoben $d, J=11Hz$, insg. 1H), $4.69(d, J=11Hz)$ und 3 Hz verschoben $d, J=11Hz$, insg. 1H), $4.15(1H, m)$, $2.46(2H, m)$, $2.17(3H, s)$, $1.6(breit; H_2O)$, $1.6-1.2(ca. 6H, m)$, $0.91(3H, t, J=7Hz)$.

Analyse: $C_{14}H_{22}O_3S$ (270.4): Ber. C 62.19 H 8.20

Gef. C 61.98 H 8.36

6-[2-Hepten-4-ol-yl]-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (31)

(=Deacetyl-umuravumbolid und Deacetyl-epiumuravumbolid)

120 mg 41 wurden in 20 ml Aceton mit einem Tropfen Wasser und 2 ml Methyljodid am Rückfluß erhitzt. Nach 2 h war das Ausgangsmaterial praktisch verschwunden (DC-Kontrolle Lm1). Der Rückstand nach Einengen i.Vak. wurde an Kieselgel chromatographiert (Lm1).

Ausb.: 70 mg (=75%)

DC: (Lm1) R_f 0.32 (Anisaldehyd: blau)

IR(CHCl_3): 3600 (OH), 1715 (C=O), 960 cm^{-1} (HC=CH, trans).

UV: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 207 nm (3.92)

MS (SM 1 B): $m/e(\%)$ = 192(2, Ion höchster Masse), 154(6), 153(46), 125(27), 115(32), 112(7), 109(6), 108(48), 107(24).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): Tab. 13 (S. 60) und Abb. 26 (S. 60).

Entkopplungsexperimente:

Einstrahlen bei 2.46 ppm vereinfacht: δ 4.96 zu d, $J \sim 5.5\text{ Hz}$ und δ 6.89 zu d, $J=10\text{ Hz}$;

Einstrahlen bei 4.18 ppm vereinfacht: δ 5.92 zu d, $J=16\text{ Hz}$

Einstrahlen bei 4.96 ppm vereinfacht: δ 5.81 zu d, $J=16\text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.83 MHz): Tab. 14 (S. 61)

Entkopplungsexperimente:

Einstrahlen bei H-6 vereinfacht: δ 77.56 und 77.47 zu Singulets;

Einstrahlen bei H-9 vereinfacht: δ 71.81 und 71.77 zu Singulets.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63

Gef. C 68.73 H 8.81

6-(3-Acetyloxy-2-heptenyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (30)

(=Umuravumbolid und Epiumuravumbolid)

21 mg 31 wurden mit einem Gemisch aus 2 ml absol. Pyridin und 2 ml Acetanhydrid sowie 2 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen i.Vak. wurde der ölige Rückstand an 3 g Kieselgel 60 mit Lm1 chromatographiert.

Ausb.: 20 mg (=80%) farbloses Öl

DC: (Lm1) R_f 0.50 (Anisaldehyd: blau)

IR: (CHCl₃): 1715 cm⁻¹ (C=O)

UV: λ_{max} (log ϵ) = 204 nm (4.06)

MS (SM 1 B): m/e(%) = 252 (<0.1, M⁺), 210(12), 192(11), 182(6), 156(5), 155(32), 154(5), 153(31), 150(7), 135(18), 125(7), 122(5), 113(36), 108(12), 107(36).

¹H-NMR (250 MHz): Tab. 13 (S. 60)

¹³C-NMR (62.83 MHz): Tab. 14 (S. 61)

Analyse: C₁₄H₂₀O₄ (252.3) Ber. C 66.65 H 7.99

Gef. C 66.61 H 7.83

3.2.5. Trennung der Epimeren 31a und 31b

31 wurde auf einer HPLC-Anlage (Fa. WATERS) an Mikroporasil® (Säulen-Ø: 4 mm; Länge: 30 cm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1+1) aufgetrennt; Detektion erfolgte photometrisch bei 280 nm. Bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 2 ml/min erhielt man die Diastereomeren 31a und 31b mit Retentionszeiten von t_R 5.91 min und t_R 6.80 min und einem Peakflächenverhältnis der Photometeraufzeichnung von etwa 3:2.

15 mg 31 wurden durch wiederholte Injektion von jeweils 5 µl einer 10%igen Lösung in Chloroform in die reinen Diastereomeren 31a und 31b zerlegt.

31a

t_R 5.91 min. - MS und 1H -NMR: Identisch mit 31. -

^{13}C -NMR: δ = 164.06, 144.76, 137.06, 126.84, 121.74, 77.33, 71.87, 36.85, 29.76, 27.47, 22.60, 14.02.

31b

t_R 6.80 min. - MS und 1H -NMR: Identisch mit 31. -

^{13}C -NMR: δ = 164.04, 144.74, 137.23, 126.89, 121.76, 77.48, 71.89, 36.89, 29.76, 27.44, 22.60, 14.00.

Acetylierung von 31a bzw. 31b zu 30a bzw. 30b

Die Acetylierung erfolgte wie für 31 $\rightarrow$ 30 beschrieben. Zur Derivatisierung von ca. 5 mg Substrat wurde ein Gemisch aus 0.5 ml absol Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid sowie 0.5 mg 4-Dimethylaminopyridin eingesetzt.

30a

MS und 1H -NMR: Identisch mit 30.

^{13}C -NMR: δ = 170.40, 163.79, 144.46, 132.23, 128.80, 121.86, 76.85, 73.46, 34.01, 29.72, 27.23, 22.46, 21.19, 13.91.

30b

MS und 1H -NMR: Identisch mit 30.

^{13}C -NMR: δ = 170.42, 163.78, 144.49, 132.47, 129.16, 121.85, 77.01, 73.68, 34.03, 29.74, 27.20, 22.46, 21.22, 13.93.

3.2.6. Synthese von (+)-3.4-Dihydrogoniothalamin (48)
über Campfersulfonat 46

(⁺)-4-Hydroxy-6-(2-phenyl-1-ethenyl)-5.6-dihydro-
2H-pyran-2-on (45)

Hergestellt analog Verbindung 10 und 39 in Anlehnung an Lit. ⁶³⁾.

Ausb.: 70%

Schmp.: 115-117 °C (aus CHCl₃)

DC: (Lm4) R_f 0.1 (Anisaldehyd:rot)

GC: T_d 165 ^δC

IR(KBr): 1740, 1720 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (60 MHz in DMSO-d₆): δ = 7.2-7.6 (5H,m), 6.8 (1H, d, J=15Hz), 6.4 (1H, d, J=15Hz), 5.3-4.8 (2H,m: H-6, H-3), 2.4-2.8 (2H,m: H-5)

4-(2-Oxo-1(R)-bornan-10-sulfonyloxy)-6-(2-phenyl-
1-ethenyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (46)

2.2 g (0.01 mol) Enol 45 wurden in 150 ml THF mit 1.4 ml (0.01 mol) Diisopropylamin (ρ = 0.722g/ml) versetzt. Nach Zugabe von 6.1 ml (0.01 mol) einer ca. 1.6molaren Butyllithiumlösung in Hexan (Fa.MERCK) wurden 2.5 g (0.01 mol) (+)-Campfersulfonsäurechlorid (Fa.FLUKA) portionsweise eingetragen und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Einengen i.Vak. und chromatographische Reinigung an Kieselgel mit Lm1 lieferte 4.2 g gelbes Öl, das erneut an Kieselgel mit Lm4 gereinigt wurde.

Ausb.: 3.1 g (=72%)

DC: (Lm1) R_f 0.60; Lm4:R_f 0.12; Lm6:R_f 0.33 (Anisaldehyd: rot)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (Abb. 29, S. 66): δ = 7.6-7.2 (5H,m), 6.82 (1H,d, J =16Hz:H-8), 6.30 (dd, J_1 =16Hz, J_2 =6Hz:H-7) und 1.5Hz dazu verschoben (dd, J_1 =16Hz, J_2 =6Hz) (zus.1H), 6.12 (d, J =2Hz:H-3), 6.11 (d, J =2Hz:H-3) (zus.1H), 5.3-5.1 (1H,m:H-6), 3.84 (d, J =15Hz: H_A -10) und 2Hz verschoben (d, J =15Hz: H_A -10) (zus.1H), 3.23 (d, J =15Hz: H_B -10) und 2Hz verschoben (d, J =15Hz: H_B -10) (zus.1H), 2.90 (ddd, J_1 =18Hz, J_2 =10.5Hz, J_3 =2Hz:H-5a) 2.78 (dd, J_1 =18Hz, J_2 =4.5Hz:H-5e) (zus.2H), 2.5-2.3 (2H,m), 2.2-1.9 (3H,m), 1.8-1.65 (1H,m), 1.55-1.3 (1H,m), 1.11 (3H,s), 0.98 (3H,s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz): Tab. 15 (S. 67)

(±)-3.4-Dihydrogoniotalamin (48)

105 mg (0.24 mmol) Campfersulfonat 46 wurden in 5ml absol. DMSO gelöst, mit 10 mg Natriumborhydrid versetzt und unter DC-Kontrolle 2 h gerührt. Nach dieser Zeit war das Ausgangsmaterial weitgehend verschwunden. Es wurde auf 20 ml Wasser gegossen, mehrfach mit Ether extrahiert, die Etherextrakte nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Lm6 chromatographiert.

Ausb.: 18 mg (=38%) schwach gelbes Öl

DC: (Lm6) R_f 0.42 (Anisaldehyd:rotviolett)

IR(Film): 1720 cm^{-1} (C=O)

MS (SM 1 B): m/e(%) = 202(100, M^+), 174(24), 146(28), 133(24), 132(12), 131(57), 130(42), 129(36), 128(20), 127(6), 117(14), 116(6), 115(13), 105(10), 104(88), 103(20), 102(8), 92(10), 91(44), 83(29), 77(24), 70(44), 68(8), 55(22), 51(14), 42(54)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ = 7.5-7.2 (5H,m), 6.70 (1H,dd, J_1 =16Hz, J_2 =1Hz), 6.22 (1H,dd, J_1 =16Hz, J_2 =6Hz), 5.0 (1H,m), 2.7-2.4 (2H,m), 2.1-1.6 (4H,m)

3.3. Synthese des Piperolids (56)

2-(1-Hydroxy-3-phenyl-2-propenyl)-1.3-dithian (50)

In Anlehnung an Lit.¹⁶⁸⁾ wurden 9.6 g (0.08 mol) Dithian (Fa.FLUKA) bei -30°C in 300 ml absol. THF unter Argon mit 49 ml 15proz. Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 30 min wurde auf -50°C abgekühlt und 10 g Zimtaldehyd (frisch destilliert) verdünnt mit 40 ml absol. THF langsam zugetropft. Man rührt weitere 2 h bei -30°C und läßt dann auf Raumtemp. erwärmen. Es wurden 600 ml Ether zugegeben, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i.Vak. eingeengt. Der farblose wachsartige Rückstand wurde an Kieselgel mit Lm4 chromatographiert.

Ausb.: 7.7 g (=40%)

Schmp.: $75 - 80^{\circ}\text{C}$

DC: (Lm4) R_f 0.23

IR (KBr): 3500 (breit, OH), 905 (1.3-Dithian¹⁶⁸⁾) cm^{-1}

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 252(<1\%, M^+)$, 205(1), 133(5), 121(9), 120(12), 119(100), 115(4).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 7.2-7.5$ (5H,m), 6.7(1H,d, $J=16\text{Hz}$), 6.25(1H,dd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$), 4.5(1H,dd, $J_1\sim J_2=7\text{Hz}$), 3.97(1H,d, $J=7\text{Hz}$), 3.1-2.5(4H,m), 2.2-1.8(2H,m).

2-(1-Tetrahydropyran-3-phenyl-2-propenyl)-1.3-dithian (51)

4.1 g (0.016 mol) 50 wurden in 100 ml absol. Ether gelöst und zusammen mit 5 ml Dihydropyran und 0.1 ml POCl_3 (Fa. EGA) 6 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Waschen mit gesättigter NaHCO_3 und Trocknen über Na_2SO_4 fallen beim Einengen weiße Kristalle an.

Ausb.: 4.1 g (=75%)

Schmp.: 92-97 °C

DC: (Lm4) R_f 0.50

IR (KBr): 910 cm^{-1}

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 336 (<1, M^+)$, 235(16), 218(6), 217(42), 204(29), 133(28), 128(7), 121(7), 120(11), 119(100), 115(5), 85(36).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 7.2-7.5$ (5H,m), 6.7 (1H,d, $J=16\text{Hz}$), 6.15 (1H,dd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$), 4.75 (1H,s), 4.45 (dd, $J_1 \sim J_2 \sim 7\text{Hz}$), 4.25 (d, $J=7\text{Hz}$) (zus. 2H), 4.2-3.8 (1H,m), 3.7-3.4 (1H,m), 3.0-2.6 (4H,m), 2.2-1.3 (8H,m).

2-(1-Acetyloxy-3-phenyl-2-propenyl)-1.3-dithian (52)

1.5 g Dithian 50 wurden mit einer Mischung aus 10 ml absol. Pyridin und 4 ml Acetanhydrid über Nacht gerührt, auf Wasser gegossen, mit 10proz. H_2SO_4 angesäuert, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausb.: 1.6 g (=90%)

Schmp.: 86-88 °C

DC: (Lm4) R_f 0.42

IR (KBr): 1740 (C=O), 905 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 7.3-7.6$ (5H,m), 6.75 (1H,d, $J=15\text{Hz}$), 6.3 (1H,dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$), 5.75 (1H,dd, $J_1 \sim J_2 \sim 7\text{Hz}$), 4.2 (1H,d, $J=7\text{Hz}$), 3.0-2.6 (4H,m), 2.2-1.8 (5H,m+s).

trans-2-Carbethoxy-3-(2-phenyl-1-ethenyl)-oxiran (53)

In Anlehnung an Lit. ²³⁶⁾ wurden 6.9 g (0.3 mol) Natrium in Ethanol gelöst und dann ein Gemisch aus 26 g (0.2 mol) Zimtaldehyd (Sdp.: 127 °C/16 Torr) und 37 g (0.3 mol) wasserfreiem Chloressigsäureethylester bei -15 °C bis -10 °C zugetropft, über Nacht auf Raumtemp. erwärmen lassen, tropfenweise mit wasserfreiem Eisessig bis pH 6 versetzt und auf 1 l Eis/Wasser gegossen. Anschließend wurde mehrfach mit Ether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und destilliert.

Ausb.: 31 g (=72%)

Sdp.: 126 °C/0.15 Torr

DC: (Lm4) R_f 0.39

GC: SE 52 2%, 50 °C, Temp. Progr. 15 °C/min, T_d 173 °C

IR (Film): 1750 cm⁻¹ (C=O)

MS (CH 4; HTE 120 °C): m/e(%) = 218(26, M⁺), 189(6), 190(11), 173(6), 172(7), 161(21), 146(7), 145(44), 144(44), 133(20), 131(10), 129(8), 128(9), 127(18), 118(13), 117(52), 116(31), 115(100), 105(7), 103(8), 91(16), 89(8), 77(12), 65(6), 63(8), 55(13), 51(10).

¹H-NMR (90 MHz): Tab. 16 (S. 81)

(±)-erythro-3-(α-Bromacetoxy)-2-hydroxy-5-phenyl-4-pentensäure-ethylester

und

(+)-erythro-3-(α-Bromacetoxy)-2-methoxy-5-phenyl-4-pentensäureethylester (53a)

4.0 g (0.029 mol) Bromessigsäure wurden in 40 ml absol. Ether gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit 4.4 g (0.02 mol) Epoxid 53 versetzt. Nach 18 h wurde vorsichtig mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase nach dem Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. eingeeengt und die angefallenen weißen Kristalle aus Essigester umkristallisiert.

Ausb.: 5.4 g (= 75%)

Schmp.: 98-102 °C

DC: (Lm1) R_f 0.35

MS(MAT 312): $m/e(\%) = 358(6, M^+$ für ^{81}Br), $356(6, M^+$ für ^{79}Br), $256(6)$, $255(50)$, $254(6)$, $253(50)$, $146(10)$, $145(28)$, $144(6)$, $134(27)$, $133(100)$, $132(6)$, $131(19)$, $123(11)$, $121(11)$, $117(19)$, $116(11)$, $115(83)$, $105(6)$, $104(16)$, $103(10)$, $91(9)$, $78(5)$, $77(9)$, $76(6)$, $55(12)$.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 7.5-7.2(5\text{H}, \text{m})$, $6.80(1\text{H}, \text{d}, J=16\text{Hz})$, $6.28(1\text{H}, \text{dd}, J_1=16\text{Hz}, J_2=8\text{Hz})$, $5.75(1\text{H}, \text{dd}, J_1=8\text{Hz}, J_2=3\text{Hz})$, $4.4-4.1(3\text{H}, \text{m})$, $3.82(2\text{H}, \text{s})$, $2.1(\text{ca. } 1\text{H}, \text{breit}, \text{OH})$, $1.25(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz})$

Veretherung zu 53a

1 g 3-(α -Bromacetoxy)-2-hydroxy-5-phenyl-4-pentensäure-ethylester wurden in 10 ml absol. Ether unter Zusatz von 0.1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mit einer etherischen Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt, dann i.Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Lm1 chromatographiert.

Ausb.: 800 mg (= 77%)

DC: (Lm1) R_f 0.52

MS(MAT 312): $m/e(\%) = 372(<1, M^+$ für ^{81}Br), $370(<1, M^+$ für ^{79}Br), $340(1)$, $338(1)$, $255(17)$, $253(17)$, $236(8)$, $218(13)$, $162(12)$, $161(73)$, $160(7)$, $159(12)$, $155(9)$, $148(11)$, $147(76)$, $145(23)$, $144(36)$, $135(30)$, $134(15)$, $133(100)$, $132(5)$, $131(13)$, $129(26)$, $128(18)$, $127(16)$, $123(6)$, $121(6)$, $118(30)$, $117(32)$, $116(23)$, $115(70)$, $107(12)$, $105(9)$, $104(6)$, $103(7)$, $102(6)$, $91(20)$, $90(14)$, $89(6)$, $79(7)$, $78(6)$, $77(16)$, $63(7)$, $55(14)$, $51(11)$.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 7.5-7.2(5\text{H}, \text{m})$, $6.80(1\text{H}, \text{d}, J=16\text{Hz})$, $6.25(1\text{H}, \text{dd}, J_1=16\text{Hz}, J_2=8\text{Hz})$, $5.80(1\text{H}, \text{dd}, J_1=8\text{Hz}, J_2=4\text{Hz})$, $4.2(2\text{H}, \text{q}, J=7\text{Hz})$, $3.95(1\text{H}, \text{d}, J=4\text{Hz})$, $3.82(2\text{H}, \text{s})$, $3.50(3\text{H}, \text{s})$, $1.22(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz})$

3-Acetoxy-2-hydroxy-5-phenyl-4-pentensäureethylester
(erythro, threo Gemisch) (54)

1 g Epoxid (53) wurden bei Raumtemp. zu 10 ml Eisessig getropft und anschließend 2 h auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis /Wasser gegossen, mit Ether extrahiert, dieser nacheinander mit Wasser, NaHCO₃, Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. einrotiert. Den gelben, öligen Rückstand haben wir im Kugelrohr destilliert.

Ausb.: 450 mg (=35%)

Sdp.: 150 - 180 °C/ 0.06 Torr (Kugelrohr)

DC: (Lm4) R_f 0.22

IR(Film): 3500 (breit, OH), 1750 (C=O) cm⁻¹

MS (SM 1 B): m/e(%) = 278(1, M⁺), 260(1), 236(2), 218(12), 175(25), 161(7), 146(5), 145(20), 144(5), 134(10), 133(100), 117(15), 116(5), 115(18), 104(10), 43(28).

¹H-NMR (90 MHz): δ = 7.2 - 7.5(5H, m), 6.75(d, J=15Hz), 6.70(d, J=15Hz) (zus. 1H), 6.4 - 6.0(1H, m), 5.9(m), 5.7(m) (zus. 1H), 4.5 - 4.0 (3H, m), 2.15(s), 2.1(s) (zus. 3H), 1.3(3H, t, J=7Hz)

2.3-Diacetoxy-5-phenyl-pentadiensäureethylester (55)

In Anlehnung an Lit.¹³⁰⁾ wurden 360 mg 54 in 4 ml absol. DMSO gelöst und mit 2.8 ml Acetanhydrid und 0.5 ml wasserfreiem Eisessig versetzt. Nach 48 h wurde das Reaktionsgemisch in kalte gesättigte NaHCO₃-Lösung gegeben und nach 1 h mit CHCl₃ mehrfach extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. eingengt. Das rot-braune Öl wurde an Kieselgel mit Lm4 chromatographiert.

Ausb.: 180 mg (=41%)

Schmp.: 97 - 99 °C

DC: (Lm4) R_f 0.50

IR(KBr): 1770, 1724, 1633 cm⁻¹

$\lambda_{\max}(\text{EtOH})$: 318 nm
MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 318(<1, \text{M}^+)$, 276(6), 260(24), 235(9), 234(23), 219(6), 218(21), 217(6), 216(5), 175(22), 173(8), 164(9), 161(31), 160(11), 146(11), 145(28), 144(11), 134(11), 133(100), 130(6), 131(26), 129(12), 128(6), 117(4), 116(5), 115(25), 105(10), 103(8), 91(5), 77(10), 61(75), 43(92)
 $^1\text{H-NMR}(90 \text{ MHz})$: $\delta = 7.2\text{--}7.7(5\text{H}, \text{m})$, 6.9(2H, s), 4.2(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.35(s), 2.3(s) (zus. 6H), 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$)

(±)-erythro-2-Hydroxy-3-methoxy-5-phenyl-4-pentensäure (58)

In eine siedenden Mischung aus 600 ml Methanol und 0.6 ml konz. H_2SO_4 wurden 23 g (0.11 mol) Glycidester 53, gelöst in 10 ml Methanol, getropft. Nach 1 h wurde auf ca. 20 ml eingeeengt (= 57 roh), mit einer Lösung aus 6.5 g KOH (0.12 mol) in 100 ml Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach zweimaliger Extraktion mit Ether wurde die gelbe, wäßrige Phase mit ca. 20proz. H_2SO_4 tropfenweise auf pH 1 gebracht, mit NaCl gesättigt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die organische Phase haben wir mit gesättigter NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Die nach dem Trocknen anfallenden Kristalle wurden abgesaugt und aus Diisopropylether umkristallisiert. Die vereinigten Mutterlaugen wurden in Ether aufgenommen (Ausb. 5 g, Schmp. 114–115 °C), gasförmiger Ammoniak eingeleitet, der ausgefallene Kristallbrei aus Isopropanol mit wenig Methanol umkristallisiert (Ausb. 14 g, Schmp. 172 °C). Das Ammoniumsalz haben wir in 60 ml Wasser gelöst, mit 20proz. H_2SO_4 tropfenweise angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Diisopropylether umkristallisiert (Ausb. 13 g, Schmp. 113–115 °C).

Ausb.: 18 g (=77%)

Schmp.: 113-115 °C (Diisopropylether)

IR(KBr): 3300-2500 cm^{-1} (breit), 1730 cm^{-1} (C=O)

MS(SM 1 B): m/e(%) = 148(11, Ion höchster Masse), 147(100), 117(10), 116(10), 115(29), 103(99), 91(10), 85(5), 83(5), 71(9), 69(5), 57(6), 55(5)

¹H-NMR (90 MHz): Tab. 16 (S. 81)

Analyse: C₁₂H₁₄O₄ (222.24) Ber. C 64.85 H 6.35

Gef. C 64.86 H 6.04

(±)-erythro-2-Acetoxy-3-methoxy-5-phenyl-4-pentensäure (59)

13 g (0.06 mol) Säure 58 wurden in 100 ml absol. Pyridin gelöst, mit 30 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde in 600 ml Wasser gegossen, tropfenweise mit 50proz. H₂SO₄ auf pH 2 gebracht und mehrfach mit Ether extrahiert. Der nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen erhaltene Kristallbrei wurde in 200 ml Ether gelöst. Die beim Einleiten von NH₃ ausgefallenen Kristalle haben wir abgesaugt, aus Isopropanol umkristallisiert, in Wasser gelöst und tropfenweise mit 10proz. H₂SO₄ versetzt. Die dabei anfallenden weißen Kristalle wurden abgesaugt und i.Vak. getrocknet.

Ausb.: 3.5 g (=22%)

Schmp.: 88-89 °C

IR(KBr): 3300-2500 (breit), 1750, 1724 cm^{-1}

MS (SM 1 B): m/e(%) = 264 (0.3, M⁺), 204(1), 148(10), 147(100), 115(17), 91(6), 43(8)

¹H-NMR(90MHz): Tab. 16 (S. 81)

(±)-erythro-4-Acetoxy-5-methoxy-3-oxo-7-phenyl-6-heptensäure (60)

In Anlehnung an Lit.¹⁷⁹⁾ wurden 3 g (11 mmol) Säure 59 30 min bei Raumtemp. und dann 2 h bei 80-85 °C mit 5 ml Thionylchlorid gerührt. Im Wasserstrahlvakuum wurde dann überschüssiges Thionylchlorid entfernt, der braune ölige Rückstand in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei -7 °C in eine Lösung aus 25 mmol Magnesiummonoethylmalonat (hergestellt nach Lit.¹⁷⁹⁾ in 25 ml THF/ 5 ml Methylenchlorid getropft. Nach 5 min wurde das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 40 ml 10proz. HCl und 40 ml CHCl₃ gegossen, die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃ und H₂O gewaschen (schäumt!). Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde i.Vak. eingeeengt und der Rückstand mit 1 ml an Kieselgel chromatografiert.

Ausb.: 1.2 g (=32%)

Schmp.: 70-71 °C (Diisopropylether)

DC: (Lm4) R_f 0.35 (Anisaldehyd: grün-gelb)

IR(KBr): 1750, 1725 cm⁻¹ (C=O)

MS(SM 1 B): m/e(%) = 334(<1%, M⁺), 157(5), 148(11), 147(100), 146(8), 145(7), 133(25), 125(8), 121(17), 117(9), 116(7), 115(70), 91(8), 87(13), 86(8)

¹H-NMR(90 MHz): δ = 7.3-7.5(5H,m), 6.7(1H,d,J=16Hz), 6.1(1H,dd,J₁=16Hz, J₂=8Hz), 5.3(1H,d,J=6Hz), 4.2(3H,m), 3.6(2H,s), 3.3(3H,s), 2.1(3H,s), 1.25(3H,t,J=7Hz)

(±)-erythro-4-Hydroxy-5-(1-methoxy-3-phenyl-2-propenyl)-2(5H)-furanon (61)

In 10 ml Methanol wurden 100 mg Natrium gelöst und dazu 1.2 g(3.6 mmol) 60, gelöst in 5 ml MeOH, getropft. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde einrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde nach Ansäuern auf pH 1 mit Ether ausgeschüttelt, dieser über Na₂SO₄ getrocknet und dann i.Vak. eingeeengt. Der dabei anfallende Kristallbrei wurde in wenig Benzol verrieben und anschließend abgesaugt.

Ausb.: 670 mg (=76%)

Schmp.: 150-152 °C (Zers.)

DC: Lm8) R_f 0.3

IR(KBr): 1725, 1640 und 1580 cm^{-1}

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 246(0.5, M^+)$, 214(2), 148(12), 147(100), 117(9), 116(7), 115(38), 103(6), 91(14), 77(6)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): Tab. 17 (S. 83)

(+)-erythro-4-Methoxy-5-(1-methoxy-3-phenyl-2-propenyl)-2(5H)-furanon (62)

a) 670 mg 61 wurden in Methanol/Wasser 10:1 gelöst und portionsweise mit einer etherischen Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach Einrotieren i.Vak. wurde der Rückstand in absol. Ether aufgenommen und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim erneuten Einrotieren kristallisierte eine farblose Substanz, die aus Methanol umkristallisiert wurde.

Ausb.: 280 mg (=40%)

Schmp.: 124-125 °C

DC: (Lm1) R_f 0.80 (Anisaldehyd:gelb)

IK(KBr): 1750, 1640, 1635(sh) cm^{-1}

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 228(3, M^+ - \text{CH}_3\text{OH})$, 148(12), 147(100), 131(5), 117(5), 116(5), 115(19), 104(7), 97(5), 91(6), 85(5), 83(5)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz in DMSO-d_6): $\delta = 7.2-7.5(5\text{H}, m)$, 6.76 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.20 (1H, dd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$), 5.42 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 5.07 (1H, dd, $J_1=2.5\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.23 (3H, s)

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (260.3) Ber. C 69.22 H 6.20

Gef. C 69.12 H 5.98

b) 50 mg 60 wurden in 5 ml Methanol mit ca. 2 proz. gasförmigem HCl 1 h am Rückfluß gekocht. Nach Einengen i.Vak. wurde mit Lm1 an Kieselgel chromatographiert. Ausb.: 25 mg (=47%)

Spektroskopische Daten: siehe oben

Piperolid (56)

160 mg Dihydropiperolid 62 wurden zusammen mit 300 mg DDQ in 25 ml Benzol 4 h zum Rückfluß erhitzt. Den Rückstand nach Einengen im Vak. haben wir mit Lm1 über Kieselgel chromatographiert.

Ausb.: 110 mg (=72%)

Schmp.: 111-113 °C

DC: (Lm4) R_f 0.30

IR(KBr): 1776, 1730, 1575 cm^{-1}

UV: Tab.18 (S.84)

MS (SM 1 B): $m/e(\%) = 258(100, M^+), 227(7), 215(22), 213(11), 199(7), 187(10), 183(9), 181(10), 171(7), 168(8), 155(10), 131(30), 115(8), 105(10), 103(23), 77(15), 69(15).$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) in DMSO- d_6 : Tab.18 (S.84)

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (258.3) Ber. C 69.76 H 5.46

Gef. C 69.41 H 5.18

3.4. α -Pyrone durch Jodlaktonisierung

3.4.1. Synthese der 2(Z),5(E)-Octadiensäure 67

2-Pentenal (63)

6.7 g des nach Lit.¹⁸⁸⁾ anfallenden cis/trans-Gemisches (ca. 60:40) (Sdp.: 71-75 °C/130 Torr) wurde in 200 ml Benzol gelöst und mit ca. 50 mg Jod 1 h zum Rückfluß erhitzt und anschließend erneut destilliert.

Ausb.: 6.2 g (=92%)

Sdp.: 68-71 °C/100 Torr

GC: SE 30 2%, 20 °C, isotherm, t_R 140 sec.

IR (Film): 1690(breit, C=O), 1640(C=C) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 9.4(1\text{H}, d, J=8\text{Hz}), 6.8(1\text{H}, dt, J_1 = 15\text{Hz}, J_2 = 7\text{Hz}), 6.0(1\text{H}, ddt, J_1 = 15\text{Hz}, J_2 = 8\text{Hz}, J_3 = 1\text{Hz}), 2.3(2\text{H}, dqd, J_1 \text{ ca. } 7\text{Hz}, J_3 = 1\text{Hz}), 1.1(3\text{H}, t, J=7\text{Hz})$

3-Trimethylsilyloxy-oct-5-en-2-insäureethylester (64)

In Anlehnung an Lit.¹⁹⁰⁾ wurden 18 ml (0.17 mol) Propinsäureethylester ($\rho = 0.958$ g/ml) (hergestellt nach Lit.²³⁷⁾ in 300 ml absol THF bei -78°C unter Argon tropfenweise mit 108 ml (0.18 mol) Butyllithium (ca. 15% in Hexan) versetzt. Nach 15 min wurden 15 g (0.17 mol) in 50 ml THF gelöster Aldehyd 63 zugetropft. Nach 2 h bei -78°C wurden dann 33 ml (0.26 mol) Trimethylsilylchlorid ($\rho = 0.856$ g/ml) zugetropft und über Nacht auf Raumtemp. erwärmen lassen. Die hellgelbe Lösung wurde einrotiert und vom abgeschiedenen weißen Niederschlag (LiCl) abdekantiert. Der feste Rückstand wurde mehrmals mit absol. Ether gewaschen und zusammen mit der abdekantierten Lösung destilliert.

Ausb.: 36 g (=81%)

Sdp.: $85^{\circ}\text{C}/0.15$ Torr

DC: (Lm6) R_f 0.80 (Anisaldehyd: violettbraun)

IR(Film): 2245($\text{C}\equiv\text{C}$), 1720($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

¹H-NMR (250 MHz): Tab. 19 (S. 88)

3-Hydroxy-oct-5-en-2-insäureethylester (65)

35 g Silylether (64) wurden in 500 ml Ethanol und 1 ml Wasser 30 min zum Rückfluß erhitzt, anschließend einrotiert und i.Vak. getrocknet.

Ausb.: 24 g (=95%)

DC: (Lm6) R_f 0.35 (Anisaldehyd: violett-braun)

IR(Film): 3400 (breit, OH), 2245($\text{C}\equiv\text{C}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 970 cm^{-1}

¹H-NMR (250 MHz): Tab. 19 (S. 88)

3-Tetrahydropyranyloxy-oct-5-en-2-insäureethylester (66)

23 g Alkohol 65 wurden in 600 ml absol. Ether gelöst, mit 60 ml Dihydro-4(H)-pyran und 0.2 ml POCl_3 über Nacht gerührt. Nach zweimaligem Waschen mit gesättigter NaHCO_3 wurde über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und bei 0.05 Torr 3h getrocknet.

Ausb.: 29 g (=86%)

DC: (Lm6) R_f 0.67 (Anisaldehyd:violett-braun)

IR(Film): 2245 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 970 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): Tab.19 (S. 88)

3-Tetrahydropyranyloxy-2(Z),5(E)-octadiensäure-ethylester (67)

5.2 g (0.02 mol) 66 wurden in 250 ml Essigester gelöst und mit 200 mg Pd/Lindlar (Fa.FLUKA) in einer Hydrierapparatur (Fa. D.PATZ) hydriert. Es wurde bis zu einer Wasserstoffaufnahme von 110% der Theorie hydriert (Abb.64).

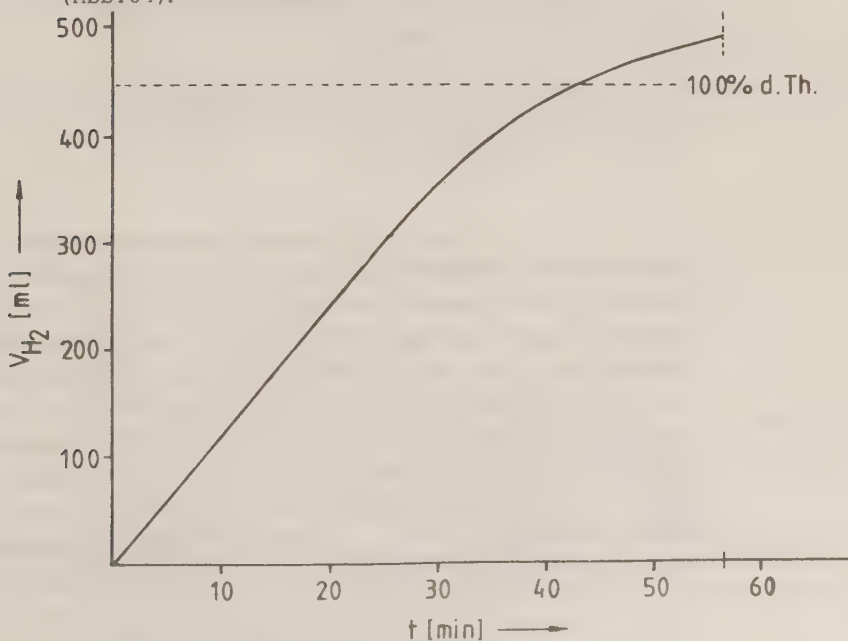


Abb. 64 Hydrierkurve von 66 67

Das nach Filtrieren und Einengen anfallende farblose Öl (5.2 g) haben wir ohne weitere Reinigung zur Verseifung eingesetzt. 500 mg wurden an Kieselgel mit Lm6 chromatographiert.

Ausb.: 400 mg (=80%)

DC: (Lm6) R_f 0.73 (Anisaldehyd: blau)

IR (Film): 1720 (C=O), 1650 (C=C), 970 (C=C,trans), 820 (C=C,cis) cm^{-1}

MS(MAT 312): $m/e(\%)$ = 268(0.2, M^+), 184(20), 183(6), 167(24), 155(7), 139(7), 138(7), 121(17), 111(5), 109(6), 95(6), 93(18), 86(11), 85(100), 83(7), 81(6), 79(6), 77(7), 67(23), 57(20), 55(18)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): Tab. 19 (S. 88) und Abb. 34 (S. 37)

3.4.2. Cyclisierung zu den Jodlaktonen 68 und 69

($\pm$)-cis-6-(1-Jodpropyl)-5-tetrahydropyranyloxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (68)

($\pm$)-trans-6-(1-Jodpropyl)-5-tetrahydropyranyloxy-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (69)

21 g (0.077 mol) Ester 67 wurden in 200 ml Wasser dispergiert, tropfenweise mit 6 g (0.15 mol) NaOH, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt und 5 h bei 60-70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die wäßrige Phase mit 10proz. H_2SO_4 unter Eiskühlung tropfenweise auf pH 7 gebracht und mit 20 g (0.24 mol) NaHCO_3 versetzt. In die auf 0 °C abgekühlte Lösung wurde im Verlauf von 2 min 39 g (0.15 mol) Jod + 75 g (0.45 mol) Kaliumjodid, gelöst in 150 ml Wasser, gegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wurde dann mit insgesamt 1 l Methylenchlorid extra-

hiert, diese organische Phase nacheinander mit gesättigter NaCl, ca. 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und gesättigter NaCl bis zur Entfärbung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde i.Vak. eingeeengt. Das teilweise kristalline Produkt haben wir mit Diisopropylether versetzt und die Kristalle (Schmp.: 145-148 °C) abgesaugt. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Chromatographie an Kieselgel mit Lm6 eine weitere, ebenfalls kristalline (Schmp.: 84-85 °C (Zers.)) Fraktion erhalten.

Lakton 68 :

Ausb.: 4.5 g (=16%)

Schmp.: 146-148 °C

DC: (Lm6) R_f 0.46 (Anisaldehyd: blau-grün)

IR(KBr): 1720(C=O), 1635(C=C), 830(stark), 815(schwach) cm^{-1}

MS(MAT 312): m/e(%) = 366(0.3, M^+), 265(11), 239(1),

197(5), 169(4), 155(19), 137(4), 97(5), 86(6), 85(100),

84(7), 67(10), 57(8), 55(7)

^1H -NMR(250 MHz): Tab. 20 (S. 92) und Abb. 36 (S. 91)

^{13}C -NMR(20.15 MHz): δ = 162.80(s:C-2), 145(d:C-4),
121.82(d:C-3), 101.79(d:C-2'), 81.38(d:C-6), 69.18(d:C-5),
62.33(t:C-6'), 34.03(d:C-7), 30.15(t:C-3'), 28.14(t:C-8),
25.24(t:C-5'), 18.94(t:C-4'), 13.10(q:C-9)

Lakton 69 :

Ausb.: 9.9 g (=35%)

Schmp.: 84-85 °C (Zers.)

DC: (Lm6) R_f 0.48 (Anisaldehyd: blau-grün)

IR(KBr): 1720(C=O), 1630(C=C), 830(schwach), 815(stark) cm^{-1}

MS(MAT 312): m/e(%) = 265(1, Ion höchster Masse), 239(1),

197(2), 155(5), 85(100), 67(10), 57(9), 55(6).

^{13}C -NMR(20.15 MHz): δ = 168.45(s:C-2), 145(d:C-4),

121.65(d:C-3), 96.41(d:C-2'), 83.94(d:C-6), 71.03(d:C-5),

62.73(t:C-6'), 38.04(t:C-8), 30.25(t:C-3'), 25.23(C-5'),

24.84(C-7), 19.05(t:C-4'), 10.15(q:C-9)

^1H -NMR(250 MHz): Tab. 20 (S. 92) und Abb. 37 (S. 91)

3.4.3. Schutzgruppenumwandlung 68 + 78 und reduktive
Dehalogenierung zu 7.8-Deoxy-7.8-dihydro-asper-
lin (79)

cis-5-Hydroxy-6-(1-jodpropyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-
2-on (72)

2.5 g THP-Ether (68) wurden in 100 ml Methanol + 5 ml Wasser gelöst und mit 1 g Ionenaustauscher (Amberlit® IR-120/H⁺, Fa.SERVA) 30 min auf 40 - 50 °C erwärmt. Die Lösung wurde nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers eingengt und der ölige Rückstand an Kieselgel mit Lm6 chromatographiert.

Ausb.: 500 mg (=26%) und 200 mg Nebenprodukt 74

DC: Lm6) R_f 0.22 (Anisaldehyd, grün)

IR (Film): 3400 (breit, OH), 1720(C=O), 1635(C=C), 830(stark), 815(schwach) cm⁻¹

MS (Mat 312) m/e(%) = 282(6,M⁺), 253(4), 155(45), 138(9), 137(100), 125(10), 113(23), 111(17), 109(39), 97(24), 95(16), 87(6), 85(40), 84(75), 83(29), 82(8), 81(15), 79(5), 71(73), 70(6), 69(61), 59(9), 57(27), 56(35), 55(70), 54(8), 53(7).

¹H-NMR (250 MHz): Tab. 21 (S. 95) und Abb. 39 (S. 94)

¹³C-NMR (20.15 MHz): δ = 162.70(s:C-2), 143.98(d:C-4), 122.94(d:C-3), 81.70(d:C-6), 62.20(d:C-5), 33.59(d:C-7) 28.05(t:C-8), 13.18(q:C-9)

trans-5-Hydroxy-6-(1-jodpropyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-
2-on (73)

5.5 g THP-Ether 69 wurden analog 68 behandelt.

Ausb.: 900 mg (=21%) und 600 mg Nebenprodukt 74

Schmp.: 65-66 °C

DC: (Lm6) R_f 0.25 (Anisaldehyd:grün)

IR(KBr): 3400 (breit,OH), 1715, 1620, 840(schwach), 815(stark) cm⁻¹

MS (MAT 312): m/e(%) = 282(5, M⁺), 253(2), 182(23),
155(8), 137(30), 128(8), 127(7), 126(7), 113(15), 111(19),
109(24), 101(20), 99(18), 98(11), 97(100), 95(6),
85(24), 84(23), 83(32), 82(7), 81(22), 79(9), 77(5),
71(18), 70(6), 69(45), 67(7), 59(8), 57(29), 56(17),
55(96), 54(9), 53(16), 52(6), 51(8)

¹H-NMR (250 MHz) : Tab. 21 (S. 95) und Abb. 40 (S. 95)

Nebenprodukt 74

Bei der Spaltung der THP-Ether 68 und 69 fällt
jeweils ein farbloses öliges Nebenprodukt an.

DC: (Lm6) R_f 0.15

IR(Film): 3400 (breit, OH), 1750 (C=O), 1780 (sh) cm⁻¹

UV(Methanol) λ_{max}(ε) : 274 nm(21000)

MS (MAT 312): m/e(%) = 154(24, M⁺), 126(7), 125(79),
123(5), 98(12), 97(100), 83(12), 82(50), 79(11),
71(18), 69(29), 57(41), 55(23), 54(33), 53(9), 51(6),
43(21), 42(7), 41(22)

¹H-NMR (250 MHz) : Abb. 41 (S. 97) δ = 7.82(1H, dd,
J₁=5.5, J₂=0.8), 6.24(1H, dd, J₁=5.5, J₂=1.8), 5.75(1H,
ddd, J₁=8Hz, J₂=1.8Hz, J₃=0.8Hz), 4.48(1H, dt, J₁=8Hz, J₂=6.5Hz),
1.85-1.55(2H, m), 0.98(3H, t, J=7Hz)

cis-5-Acetoxy-6-(1-jodpropyl)-5,6-dihydro-2H-pyran- 2-on (78)

300 mg 72 wurden in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:1)
unter Zusatz einer katalytischen Menge 4-Dimethylamino-
pyridin ²³⁸⁾ bei Raumtemp. 3 h stehen gelassen. Im
Vakuum wurde anschließend das Pyridin entfernt und
der Rückstand an Kieselgel mit Lm6 chromatographiert.

Ausb.: 220 mg (=64%)

Schmp.: 77-78 °C

DC: (Lm6) R_f 0.71 - Lm10: R_f 0.31 (Anisaldehyd: grün)

IR(KBr): 1740 (verbreitert, C=O), 1635(C=C), 828(stark), 805(schwach) cm^{-1}

MS(MAT 312): m/e(%) = 264 (<1, Ion höchster Masse), 197(13), 155(13), 139(12), 137(21), 109(8), 101(14), 97(26), 95(5), 85(37), 84(13), 83(5), 81(7), 71(50), 69(18), 67(6), 57(9), 56(6), 55(17), 44(6), 43(100)

^1H -NMR(250 MHz): Tab. 22 (S.100) und Abb. 44 (S.100)

^{13}C -NMR(62.83 MHz): δ = 169.36($\text{CH}_3\text{C=O}$), 161.67(s:C-2), 140.53(d:C-4), 124.23(d:C-3), 79.77(d:C-6), 64.12(d:C-5), 31.95(d:C-7), 27.98(t:C-8), 20.12(q: $\text{CH}_3\text{C=O}$), 12.82(q:C-9)

cis-5-Acetoxy-6-propyl-5.6-dihydro-2H-pyran-2-on (79)

150 mg Jodid 78 wurden in 10 ml absol. Benzol gelöst, mit 0.2 ml Tributylzinnhydrid (Fa.FLUKA) versetzt und unter DC-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h wurde i.Vak. eingeeengt und der Rückstand mit Lm10 an Kieselgel chromatographiert.

Ausb.: 30 mg (=33%)

DC: Lm10) R_f 0.28

IR(CHCl_3): 1725(verbreitert, C=O)

MS(Mat 312): m/e(%) = 198(1, M^+), 156(1), 138(1), 126(29), 112(8), 84(71), 71(6), 68(5), 56(5), 55(13), 44(6), 43(100)

^1H -NMR (250 MHz): Tab. 23 (S.103) und Abb. 4 (S.102)

^{13}C -NMR (62.83 MHz): Tab. 24 (S.103)

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12

Gef. C 60.45 H 7.21

3.5. Synthese cyclisierfähiger Vorstufen aus chiralen Vorläufern

3.5.1. Synthese von $\underline{\underline{93E}}$ aus L(+)-Weinsäure

L(+)-Weinsäurediäthylester:

(Hergestellt nach ²²³)

200 g (1.33 mol) L(+)-Weinsäure wurden mit 270 ml (4.65 mol) Ethanol und 5 g Ionenaustauscher (Dowex, H⁺-Form) 30 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Ionenaustauschers wurde i. Vak. eingeeengt und anschließend destilliert.

Ausb.: 217 g (79%)

Sdp. 169-174 °C/20 Torr (Lit. ²²³) 138 °C/4 Torr)

GC: 60 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 131 °C

IR (Film): 3300 (OH), 1730 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (60 MHz): = 4.58 ppm (2H,s), 4.38(4H,q,J=7Hz),
3.57(2H,s), 1.32(6H,t,J=7Hz)

4(R),5(R)-Dicarbethoxy-2.2-dimethyl-1.3-dioxolan (⁸⁵)

(Hergestellt nach Lit. ²²⁴)

103 g (0.5 mol) (+)-Weinsäurediethylester und 63 g (0.6 mol) 2.2-Dimethoxypropan wurden zusammen mit 200 ml trockenem Benzol und 0.25 g p-Toluolsulfonsäure langsam zum Sieden erhitzt. Über eine 30 cm Vigreux-Kolonne wurde ein Gemisch aus Benzol und Methanol laufend abdestilliert. Der Rückstand wurde anschließend fraktioniert (Sdp. 77-81 °C/0.1 Torr). Zur Umwandlung partiell gebildeter Methylester wurde das Destillat in 200 ml Ethanol gelöst, mit einer katalytischen Menge Natriumethylat versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Erneute Destillation lieferte 115 g (93%) farbloses Öl.

Sdp. 79-82 °C/0.1 Torr (Lit. ²²⁴⁾ 85-96 °C/0.04 Torr)
 DC: (Lm2) R_f 0.70
 GC: 60 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 139 °C
 IR (Film): 1733 cm^{-1} (C=O)
 $[\alpha]_D^{22} = -44^\circ$ (MeOH, c=0.18)
¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 4.75(2\text{H}, \text{s}), 4.3(4\text{H}, \text{q}, J=7\text{Hz}), 1.5(6\text{H}, \text{s}),$
 1.3(6H, t, J=7Hz)

4(R)-Carboxy-5(R)-carbethoxy-2.2-dimethyl-1.3-
dioxolan (86)

(In Anlehnung an Lit. ²⁰⁹⁾)

174 g (0.71 mol) Acetonid 85 wurden in 800 ml Ethanol gelöst und bei 10 °C tropfenweise mit einer Lösung aus 39 g (0.71 mol) KOH in 400 ml Ethanol versetzt. Es wurde noch 6 h bei Raumtemperatur gerührt und dann i. Vak. das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Öl wurde in 1 l Wasser aufgenommen, mehrfach mit Ether extrahiert, dann mit 10-proz. H_2SO_4 auf pH 3-4 eingestellt. Nach dem Sättigen mit NaCl wurde mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das schwach hygroskopische Produkt war nach Trocknung i. Vak. für die weiteren Umsetzungen rein genug. Aus dem ersten Etherextrakt ließen sich 48 g Ausgangsverbindung zurückgewinnen.

Ausb.: 104 g (68%)

DC: (Lm2) R_f 0.53

GC: SE30 2%, 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 161 °C

SE52 2%, 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 145 °C

IR (Film): 3000-2500, 1720 cm^{-1} (C=O)

MS: $m/e(\%) = 204(11), 203(100, M^+ - 15), 175(5), 173(8), 145(29),$
 133(5), 116(20), 104(7), 101(5), 87(8), 85(6), 83(7), 76(9),
 59(68), 55(6), 43(80), 41(11).

¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 10.4(1\text{H}, \text{breit}), 4.8(2\text{H}, \text{s}), 4.30(2\text{H}, \text{q},$
 $J=7\text{Hz}), 1.55(\text{s}), 1.35(\text{t}, J=7\text{Hz})$ (zus. 9H)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (227,2) Ber. C 47.56 H 6.65

Gef. C 47.70 H 6.43

4(R)-Carbethoxy-2.2-dimethyl-5(S)-hydroxymethyl-
1.3-dioxolan (87)).

(In Anlehnung an Lit. 214)

Zu 57 g (0.26 mol) Säure 86, gelöst in 240 ml absol. THF, wurden 630 ml einer ca. 0.5M BH_3 /THF-Lösung, hergestellt nach Lit.²²⁵⁾ bei -15°C zugetropft. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktionslösung dann auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mit NaCl gesättigt. Anschließend wurde mehrfach mit Ether extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde destilliert.

Ausb.: 19 g (36%) einer hygroskopischen farblosen Flüssigkeit.

Sdp. $64-65^\circ\text{C}/0.15$ Torr

DC: (Lm2) R_f 0.58 - (Lm4) R_f 0.25

GC: SE52 2%, 100°C , Temp.Progr. $15^\circ\text{C}/\text{min}$, T_d 133°C

IR (Film): 3300 (OH), 1724 cm^{-1} (C=O)

$[\alpha]_D^{22} = -18^\circ$ (MeOH, $c=0.4$)

MS: $m/e(\%) = 189(82, \text{M}^+ - 15)$, 173(9), 131(36), 129(11), 115(5), 101(10), 87(10), 85(5), 83(13), 73(3), 59(87), 55(5), 45(5), 43(100), 41(7).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 4.5-4.0(4\text{H}, \text{m})$, 3.92(dd, $J_1=12\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$), 3.71(dd, $J_1=12\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$) (zus.2H), 2.5(1H, breit), 1.52(s), 1.49(s), 1.32(t, $J=7\text{Hz}$) (zus.9H).

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ (204.22): Ber. C 52.93 H 7.90

Gef. C 52.67 H 7.80

4(R)-Carbethoxy-2.2-dimethyl-5(S)-1.2-dioxopropoxy-
methyl-1.3-dioxolan (88).

(In Anlehnung an Lit. ²¹⁹⁾).

1.02 g (5 mmol) Alkohol 87, gelöst in 25 ml absol. Benzol, wurden mit 435 mg (5.5 mmol) Pyridin versetzt und dann eine Lösung aus 530 mg (5 mmol) Brenztraubensäurechlorid (hergestellt nach Lit.²³⁹⁾ in 10 ml absol.

Benzol bei 6 - 10 °C zugetropft. Nach 30 min wurde abfiltriert, i. Vak. eingengt, der Rückstand in ca. 20 ml CCl₄ aufgenommen, erneut filtriert und i. Vak. eingengt. Die Destillation im Kugelrohr lieferte 1.2 g (73%) schwach gelbes Öl.

Sdp. 150 °C/0.15 Torr

GC: 80 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 166 °C

MS: m/e(%)=259(42, M⁺-15), 201(8), 189(6), 173(6), 161(5), 143(25), 129(9), 115(6), 113(6), 101(20), 87(9), 85(6), 84(6), 79(5), 73(5), 59(23), 55(5), 43(100).

¹H-NMR (90 MHz): δ = 4.7-4.1(6H,m), 2.42(3H,s), 1.49(s), 1.26(t, J=7Hz) (zus. 9H).

4(R)-Carbethoxy-2.2-dimethyl-5(S)-formyl-1.3-dioxolan (89).

a) Aus dem Pyruvatester 88
(In Anlehnung an Lit. ²¹⁹)

1.2 g Pyruvatester 88 wurden in 400 ml absol. Benzol gelöst und unter N₂-Spülung 2.5 h mit einer UV-Lampe (150 W, Hg-Medium pressure) unter Verwendung eines Pyrexfilters bestrahlt. Nach Einrotieren und Kugelrohrdestillation wurden 485 mg (55%) eines fast farblosen Öles erhalten.

Sdp. 130 °C/0.15 Torr

Spektroskopische Daten siehe unter b)

b) Aus dem Alkohol 87
(In Anlehnung an Lit. ^{218b})

Der in 100 ml absol. DMSO gelöste Alkohol 87 (6.3g, 0.03 mol) wurde mit 21 g (0.10 mol) DCC versetzt und bei Raumtemp. 10 min gerührt. unter Eis/Wasserkühlung wurden 1.8 g (0.02 mol) krist. Phosphorsäure zugegeben.

Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung abgesaugt und der Rückstand mit Benzol gewaschen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, eingengt, mit Aceton aufgenommen und erneut abgesaugt. Das Filtrat lieferte nach dem Einengen i. Vak. 8.1 g rot-braunes Öl, nach anschließender Destillation im Kugelrohr 2.5 g (=40%) farbloses Öl.

Sdp.: 105 °C/0.08 Torr

DC: (Lm4) R_f 0.24 (tailing)

GC: 100 °C, Temp. Progr. 15 °C/min, T_d 114 °C

IR (Film): 1745 cm^{-1} (C=O)

$[\alpha]_D^{22} = -24$ °C (MeOH, c=0.7)

MS: m/e(%)=187(30, M^+ -15), 173(67), 154(6), 144(6), 129(26), 117(6), 115(6), 111(5), 101(6), 99(5), 89(6), 87(20), 85(24), 83(22), 73(6), 71(8), 61(6), 59(46), 55(21), 46(12), 45(21), 43(100), 42(6), 41(20).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 9.70(ca.1H,s), 4.70(d, J=5Hz), 4.61(d, J=5Hz) (zus.2H), 4.25(2H,q, J=7Hz), 1.51(s), 1.44(s), 1.29(t, J=7Hz) (zus.9H).

Oxidation von 87 zu 89a.

(In Anlehnung an Lit.²²⁷⁾)

102 mg (0.5 mmol) Alkohol 87, gelöst in 4 ml absol. Methylenchlorid, wurden zu einer Suspension von 165 mg (0.77 mmol) Pyridinchlorochromat (Fa. Merck) in 8 ml CH_2Cl_2 getropft und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Eine DC-Kontrolle zeigte noch keine Veränderung. Nach der Zugabe von weiteren 100 mg Pyridinchlorochromat wurde über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von Ether wurde vom schwarzen teerartigen Rückstand abfiltriert. Die organ. Phase wurde i. Vak. eingengt und der dunkelbraune Rückstand mittels präp. DC gereinigt. Ausbeute 21 mg gelbes Öl.

DC: (Lm4) R_f 0.35

GC: 50 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 224 °C

MS: $m/e(\%) = 389(100, M^+ - 15)$, 331(9), 285(15), 273(18), 255(3), 215(14), 203(4), 187(10), 173(16), 169(8), 144(6), 129(8), 113(8), 101(9), 87(8), 84(12), 83(7), 59(22), 55(9), 43(43), 41(6).

Hochauflöste MS-Daten: m/e 389.1449 $C_{17}H_{25}O_{10}$

1H -NMR (90 MHz): $\delta = 4.8(2xd, J=5Hz)$ (zus. 2H), 4.5-4.0 (3H, m), 1.50(s), 1.47(s), 1.45(s), 1.30(t, $J=7Hz$) (zus. ca. 18H)

4(R)-Carbethoxy-2.2-dimethyl-5(S)-(2-phenyl-(E)-ethenyl)-1.3-dioxolan (90E) und

4(R)-Carbethoxy-2.2-dimethyl-5(S)-(2-phenyl-(Z)-ethenyl)-1.3-dioxolan (90Z).

4.3 g (11 mmol) Triphenylphosphoniumchlorid wurden unter Stickstoff mit 2.0 g (11 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (hergestellt nach Lit. ²⁴⁰) versetzt: Nach 30 min wurde eine Lösung von 2.0 g (10 mmol) Aldehyd 89 in 20 ml Benzol zugetropft. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der verbliebene Rückstand mehrfach mit heißem Petrolether extrahiert. Die vereinigten Petroletherextrakte haben wir i. Vak. einrotiert und den Rückstand chromatographiert. Es wurden 1.5 g (54%) hellgelbes Öl erhalten.

DC: (Lm4) R_f 0.43 einheitlich

GC: 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 176 °C und T_d 190 °C (Verhältnis ca. 1:2 bis 1:1)

IR(Film): 1740 (C=O), 1600, 1570, 1490 cm^{-1}

MS: Abb. 54 (S.121)

1H -NMR: Abb. 53 (S.120) und Tab. 25 (S.120)

2.2-Dimethyl-4(S)-hydroxymethyl-5(S)-(2-phenyl-(E)-ethenyl)-1.3-dioxolan (91E) und

2.2-Dimethyl-4(S)-hydroxymethyl-5(S)-(2-phenyl-(Z)-ethenyl)-1.3-dioxolan (91Z).

900 mg (3.2 mmol) 90 (E/Z-Isomer.) haben wir in 10 ml Ether gelöst und langsam in eine Suspension aus 70 mg (1.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 50 ml absol. Ether getropft. Nach 15 min wurde tropfenweise Wasser zugegeben, vom Niederschlag abdekantiert, dieser mehrfach mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte nach Trocknung über Na_2SO_4 i. Vak. eingeeengt. Der schwach gelbe, ölige Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. (Lm5).

Ausb.: 625 mg (82%)

DC: (Lm5) R_f 0.18 einheitlich

GC: 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 164 °C und T_d 179 °C (Verhältnis ca. 1:2 bis 1:1)

IR (Film): 3450 cm^{-1} (OH), keine Carbonylbande

$^1\text{H-NMR}$: Abb. 56 (S.123) und Tab. 26 (S.123)

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.3): Ber. C 71.77 H 7.74
Gef. C 71.44 H 7.63

2.2-Dimethyl-4(R)-formyl-5(S)-(2-phenyl-(E)-ethenyl)-1.3-dioxolan (92E) und

2.2-Dimethyl-4(R)-formyl-5(S)-(2-phenyl-(Z)-ethenyl)-1.3-dioxolan (92Z).

1.1 g 91 (E/Z-Isomer.) haben wir nacheinander mit 15 ml absol. Benzol, 25 ml absol. DMSO, 1 ml Pyridin, 300 mg H_3PO_4 krist. und 3.4g (16.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt und bei Raumtemp. 18 h gerührt. Um überschüssiges DCC zu zerstören, wurde eine Lösung aus

200 mg Oxalsäure in 2 ml Methanol zugetropft und die Reaktionslösung anschließend zentrifugiert. Mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung wurde gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand, nach Einengen i. Vak., wurde mit Lm4 an 100 g Kieselgel chromatographiert. Wir erhielten insgesamt 368 mg (33%) farbloses Öl.

Davon waren: 179 mg cis-Aldehyd 92 Z
189 mg trans-Aldehyd 92 E

DC: (Lm4) cis-Aldehyd 92 Z R_f 0.27
trans-Aldehyd 92 E R_f 0.22

GC: 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min
cis-Aldehyd 92 Z T_d 148 °C
trans-Aldehyd 92 E T_d 164 °C

IR (Film): 1740 cm^{-1} (C=O)

$[\alpha]_D^{22} = -128^\circ$ (MeOH, c=2.4) cis-Aldehyd 92 Z

$[\alpha]_D^{22} = -47^\circ$ (MeOH, c=2.2) trans-Aldehyd 92 E

$^1\text{H-NMR}$: cis-Aldehyd 92 Z Abb.65 (S. 191) und Tab. 27
trans-Aldehyd 92 E Abb.66 (S. 192) und Tab. 27

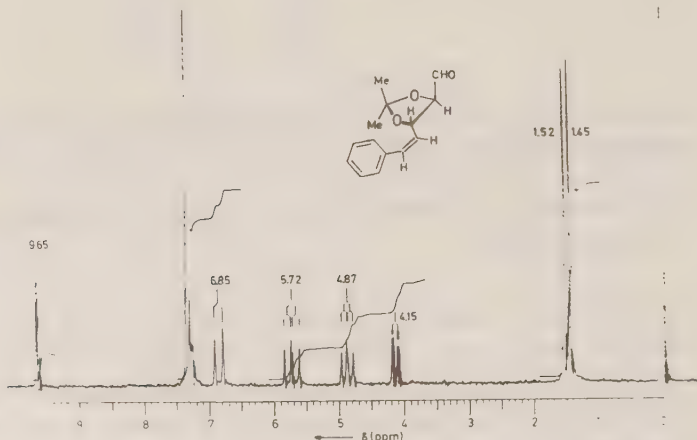


Abb. 65 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (90 MHz) von 92 Z

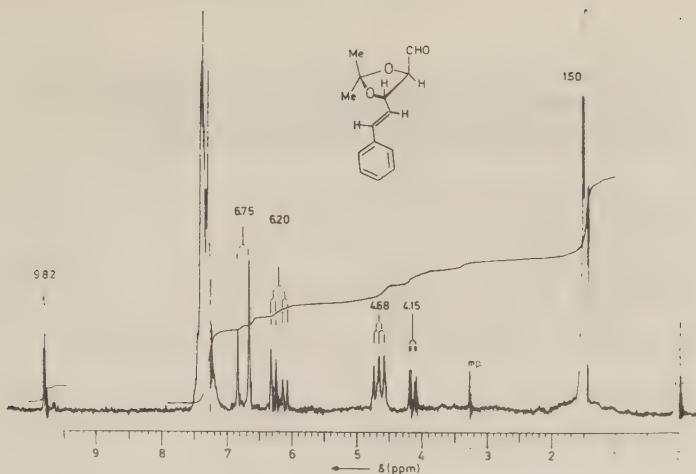


Abb. 66 ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 92E

4(S)-(2-Carbethoxy-(E)-ethenyl)-2,2-dimethyl-5(S)-(2-phenyl-(E)-ethenyl)-1,3-dioxolan (92E).

87 mg (0.25 mmol) Carbethoxymethylentriphenylphosphoran²²²⁾ wurden in 5 ml siedendem absol. Benzol gelöst und mit einer Lösung aus 58 mg (0.25 mmol) Aldehyd 92 E in 2 ml Benzol tropfenweise versetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen zum Rückfluß wurde die Lösung i. Vak. eingengt. Aus dem verbliebenen Öl wurde mit Petrolether Triphenylphosphinoxid ausgefällt. Die Petroletherauszüge wurden eingengt, der Rückstand mit Lm4 an Kieselgel chromatographiert.

Ausb.: 44 mg (58%) farbloses Öl

DC: (Lm4) R_F 0.40 einheitlich

GC: 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 208 °C

IR (CHCl₃): 1715 cm⁻¹

[α]_D²² = -120 ° (MeOH, c=1.5)

MS: Abb. 57 (S.126)

¹H-NMR: Abb. 59 (S.127)

4(S)-(2-Carbethoxy-(E)-ethenyl)-2.2-dimethyl-5(S)-(2'-phenyl-(Z)-ethenyl-1.3-dioxolan (93Z).

Herstellung analog Verb. 93E .

Ausb.: 165 mg (55%) schwach gelbes Öl

DC: (Lm4) R_f 0.38 einheitlich

GC: 100 °C, Temp.Progr. 15 °C/min, T_d 196 °C

IR (CHCl₃): 1715 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22} = -59^\circ$ (MeOH, c=2.3)

¹H-NMR: Abb.60 (S.128)

(-)-threo-5-(1-Hydroxy-3-phenyl-2-propenyl)-2(5H)-furanon (81a)

200 mg 93E wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.05 ml 10proz. H₂SO₄ versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. dem Tageslicht ausgesetzt.

Die Säure haben wir durch Zugabe von 50 mg NaHCO₃ neutralisiert und nach dem Filtrieren die Lösung eingengt. Der farblose Rückstand (150 mg) wurde an 20 g Kieselgel mit Lm2 chromatographiert.

Ausb.: 15 mg (= 10%)

DC: (Lm2) R_f 0.30

IR(CHCl₃): Abb. 67 (S.194)

$[\alpha]_D^{25} = -66.5^\circ$ (MeOH, c=0.25)

UV (Ethanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 248(4.06)

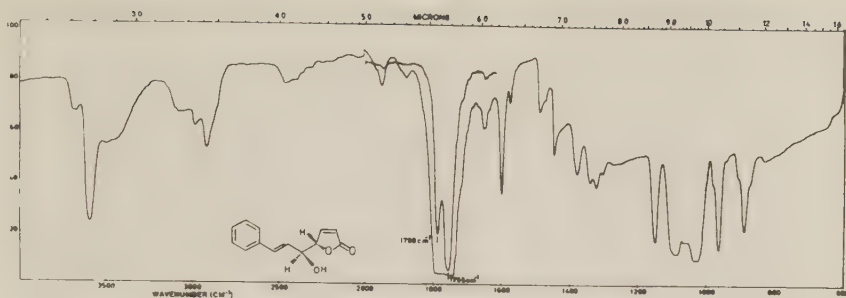


Abb. 67 IR-Spektrum von 81a

MS: Abb. 61 (S. 130)

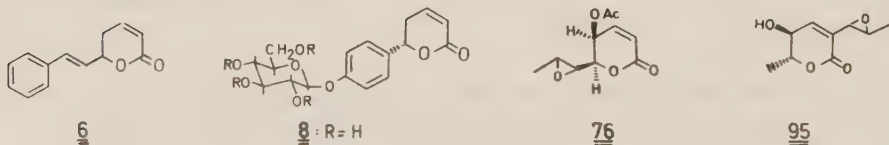
¹H-NMR(360 MHz): Abb. 63 (S. 132)

4. ZUSAMMENFASSUNG

α -Pyrone stellen eine in der Natur relativ weit verbreitete Stoffklasse dar, die aufgrund vielfältiger biologischer Eigenschaften von speziellem Interesse ist ⁵⁾.

Hiermit deckt sich die Beobachtung, daß dieser Lakton-Typ häufig in Pflanzen der Volksmedizin gefunden wird ^{40,45)}.

Insbesondere 6-substituierte 5,6-Dihydro- α -pyrone und ihre 5-Hydroxy-Derivate zeigen ein breites biologisches Wirkungsspektrum, das vom gibberellin-antagonistisch wirkenden Psilotin (8) ²⁸⁾ bis zu den antibiotisch und antifungisch aktiven Verbindungen Asperlin (76) und Goniothalamin (6) reicht (Tab.31).



Verbindung	biologische Wirkung
Goniothalamine (<u>6</u>)	antifungisch und CNS-Aktivität ²⁰⁹⁾
Psilotin (<u>8</u>)	inhibiert Pflanzenwuchs und -Keimung ²⁸⁾
Aspyron (<u>95</u>)	antibiotisch ²²⁹⁾
Asperlin (<u>76</u>)	antibiotisch, antitumor ⁵⁹⁾
7,8-Deoxyasperlin	antibiotisch, antifungisch ²³⁹⁾

Tab. 31 Biologisch aktive 5,6-Dihydro- α -pyrone

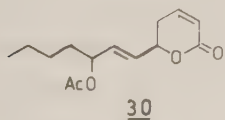
Im Gegensatz zu den 4-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen sind die 5.6-Dihydro- α -pyrone und insbesondere ihre 5-Hydroxy-Derivate präparativ bisher nur sehr schwer zugänglich.

Es war deshalb die Aufgabe gestellt, allgemeine neue präparative Zugänge zu Verbindungen dieses Typs aufzufinden. Mit diesen Methoden sollten dann einige bislang noch nicht synthetisierte Naturstoffe vom 5.6-Dihydro- α -pyron-Typ sowie geeignet modifizierte Analoge hergestellt und ihre antibiotische Aktivität getestet werden.

Das erste Syntheseziel gelang durch Entfernung der OH-Gruppe aus den gut zugänglichen 4-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen ²¹⁾ mittels reduktiver Spaltung der entsprechenden Tosylester mit Natriumborhydrid in Dimethylsulfoxid. Diese Methode wurde am Beispiel des (+)-Goniothalamins (6) entwickelt und dann zur erstmaligen Totalsynthese von (-)-Psilotin (8), Umuravumbolid (30) und Deacetylumuravumbolid sowie deren Epi-Verbindungen angewandt.

Umuravumbolid und Deacetylumuravumbolid sind wesentliche Inhaltsstoffe der westafrikanischen Arzneipflanze Iboza riparia, deren potentielle chemotherapeutischen und pharmakologischen Eigenschaften zur Zeit untersucht werden ⁴⁵⁾.

Das bei der Synthese dieser Verbindungen anstehende Schutzgruppen-Problem für die Alkoholfunktion wurde mit der Methylthiomethyl (=MTM)-Gruppe gelöst.



Beim Nachweis der im Zuge der Synthese anfallenden diastereomeren 6-Epi-Verbindungen, deren Trennung durch Hochdruck-

flüssigchromatographie(=HPLC) gelang, kam der ^{13}C -NMR-Spektroskopie eine hervorragende Bedeutung zu.

Besondere Schwierigkeiten mußten bei der Glucosidierung des Psilotinins zum Psilotin (8) überwunden werden:

Als überlegene Glucosidierungsmethode erwies sich das Verfahren von GRYNKIEWICZ ¹³⁶⁾ und die Verwendung von Glucose mit acetalisch geschützten OH-Gruppen.

Im Zuge der Synthese fiel neben natürlichem (-)-Psilotin das entsprechende optisch aktive 6-epi-Isomere an. CD-Messungen an diesen Verbindungen gestatteten die Festlegung der bisher nicht bekannten absoluten Konfiguration des Psilotins.

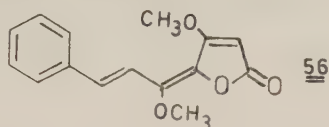
Das Verfahren der reduktiven Detosylierung ließ sich auch auf optisch aktive Campfersulfonsäureester von 4-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen übertragen: Unter den angewandten Bedingungen wird vorzugsweise auch die 2.3-Doppelbindung reduziert, so daß hiermit im Prinzip ein Weg für die Synthese optisch aktiver δ -Laktone eröffnet wird.

Das zweite Ziel dieser Arbeit - die Synthese von 5-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyronen - wurde auf zwei verschiedenen Wegen angegangen:

1. Aufbau aus nichtchiralen acyclischen Vorstufen.

- a) Vorversuche, unsymmetrisch geschützte Dihydroxy-Vorstufen zu cyclisieren, führten zu so großen Schutzgruppen-Problemen, daß ein weiterer Ausbau dieses Konzepts nicht sinnvoll erschien. Die gesammelten Erfahrungen konnten aber zur erstmaligen Synthese des

Piperolids (56) genutzt werden, das ein γ -Lakton vom 4-ylidenbutenolid-Typ darstellt und als Hauptinhaltsstoff in Piper sanctum vorkommt.



- b) Es konnte gezeigt werden, daß sich 4-Hydroxy-2.5-dien-säuren durch Jodlaktonisierung zu 5-Hydroxy-6-(1'-jod-alkyl)-5.6-dihydro- α -pyronen cyclisieren lassen. So konnte auf diesem Wege unter anderem 5-Acetoxy-6-propyl-5.6-dihydro- α -pyron synthetisiert werden.

Mikrobiologische Tests zeigten, daß unser Synthesepro-
dukt - wie Asperlin - gute antibiotische und antifun-
gische Aktivität besitzt.

2. Aufbau aus chiralen acyclischen Vorstufen

Ausgehend von optisch aktiver L(+)-Weinsäure haben wir in 10-stufiger Reaktionssequenz eine zur Laktonbildung fähige optisch aktive Vorstufe aufgebaut, deren Cyclisierung zu dem erwünschten 6-substituierten 5-Hydroxy-5.6-dihydro- α -pyron jedoch nicht durchführbar war.

Zahlreiche Syntheseprodukte wurden auf antibiotische Akti-
vität getestet: Es zeigte sich, daß alle Butenolide in-
aktiv oder nur sehr schwach aktiv waren, während in der
Reihe der 5.6-Dihydro- α -pyrone einige gut wirksame Ver-
bindungen auftraten.

Aus diesem Grund wäre es sicherlich interessant, systematische Struktur-Aktivitätsbeziehungen in der Reihe der 5.6-Dihydro- α -pyrone sowie deren 5-Hydroxy-Derivate zu untersuchen, für deren Synthese jetzt mit Hilfe der beschriebenen Jodlaktonisierung ein brauchbarer präparativer Zugang existiert.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. E.SCHRÖDER, C.RUFER und R.SCHMIECHEN
Arzneimittelchemie, 1.Aufl., S.11, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart 1976
2. H.ACHENBACH, W.KARL und S.SMITH
Chem.Ber. 104, 2688 (1971)
3. H.ACHENBACH und G.WITTMANN, Tetrahedron Lett.
1970, 3259
4. H.ACHENBACH und N.THEOBALD, Chem.Ber. 107, 725 (1974)
5. W.B.MORS, MAURO TAVEIRA MAGALHÃES und O.R.GOTTLIEB
Fortsch.Chem.Org.Naturst. 20, 132 (1962)
6. R.KRETZSCHMAR und H.F.TESCHENDORF
Chem.Ztg. 98, 24 (1974)
7. M.S.NAIR und S.T.CAREY, Tetrahedron Lett. 1975, 1655
8. T.J.SIMPSON, Tetrahedron Lett. 1975, 4693
9. A.D.ARGOUDELIS und J.F.ZIESERL, Tetrahedron Lett.
1966, 1969
10. K'O HSUEH T'UNG PAO, Phytochemistry 22, 318 (1977)
11. K.JEWERS, J.B.DAVIES, J.DOUGAN, A.M.MANCHANDA,
G.BLUNDEN, AYE KYI und S.WETCHAPINAN, Phyto-
chemistry 11, 2025 (1972)
12. S.M.SIEGEL, Phytochemistry 15, 566 (1976)
13. M.S.NAIR und S.T.CAREY, Phytochemistry 16, 1613
(1977)
14. A.M.BITTENCOURT, O.R.GOTTLIEB, W.B.MORS und
M.A.TAVEIRA MAGALHÃES, Tetrahedron 27, 1043 (1971)
15. DE DIAZ, M.P.AURA, O.GOTTLIEB, F.ADERBAL MAGALHÃES,
G.E.MAGALHÃES, G.S.MAIA JOSE und C.SANTOS CELIRA
Acta Amazonica 7, 41 (1977)
Chem.Abstr. 88, 3067e

16. A.K.GANGULY, T.R.GOVINDACHARI und P.A.MOHAMED,
Tetrahedron 21, 93 (1965)
17. EIJI SUZUKI, RYO HAMAAJIMA und SHOJI INOUE,
Chem.Comm. 1975, 192
18. Mc GAHREN, J.WILLIAM, AKINORI SUZUKI und TAMURA
SABURO, Agric.Biol.Chem. 42, 1625 (1978)
Chem.Abstr. 89, 163347v
19. W.J.Mc GAHREN, G.A.ELLESTAD, G.O.MORTON und M.P.
KUNSTMANN, J.Org.Chem. 38, 3542 (1973)
20. N.ADITYACHANDHURY und P.DASKANUNGO, Indian J.Chem.
14B, 909 (1976), Chem.Abstr. 86, 185898r
21. P.FILTRO, F.HIPOLITO, J.MURADIAN und W.B.MORS
Rev.Latinoamer.Quim. 8, 79 (1977)
Chem.Abstr. 87, 53025q
22. B.TALAPATRA, D.K.PRADHAN und S.K.TALAPATRA,
Indian J.Chem. 14B, 300 (1976)
Chem.Abstr. 85, 90183n
23. P.C.DUTTA, P.K.RAY LALA, A.CHATTERJEE und D.N.ROY,
Phytochemistry 11, 2891 (1972)
24. Z.H.ISRAILI und E.SMISSMAN, J.Org.Chem. 41, 4070
1976
25. TAMOTSU SHIMBATA, TSUYOSHI SHIBUYA und KOZO DOI,
Bull.Chem.Soc.Jap. 45, 930 (1972)
26. J.ROMO, H.MUNDO und M.CARINO, Rev.Latinoamer.
Quim. 3, 46 (1972), Chem.Abstr. 78, 13731z
27. R.HÄNSEL und W.K.KLAPROTH, Arch.Pharmaz. 299,
503 (1966)
28. T.SUGA, T.HIRATA und K.TORI, Chem.Lett. 1974, 715
29. SUGA TAKAYUKI und TOSHIFUMI HIRATA, Bull.Chem.
Soc.Jap. 51, 842 (1978)
ibid. 51, 872 (1978)

30. TOSHIFUMI HIRATA und TAKAYUKI SUGA,
Z.Naturforsch. 32c, 731 (1977)
31. YAGI AKIRA, KENJIMAKINO und ITSUO NISHIOKA,
Chem.Pharm.Bull. 25, 1771 (1977)
32. HIRATA TOSHIFUMI, KSHITANI OSAMU und SUGA TAKAYUKI,
Chem.Lett. 1977, 479
33. L.J.MULHEIRN, R.B.BEECHEY und D.P.LEWORTHY,
J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1974, 874
34. C.T.HOLLOWAY und J.G.KNIGHT, Biochem.J. 104,
54C (1967)
35. T.REFFSTRUP und P.M.BOLL, Tetrahedron Lett. 1976,
1903
36. KOYAMA YASUMASA, KYOMURA NOBUO, OHISHI IUNICHI und
YAMAGISHI SABURO, Yakugaku Zasshi 95, 1210 (1975)
Chem.Abstr. 84, 74036x
37. SUZUKI EIJI und INOUE SHOJI, J.Chem.Soc.,
Perkin Trans. 1 1976, 404
38. M.KLAAR und W.STEGLICH, Chem.Ber. 110, 1063 (1977)
39. P.D.CLARK und F.F.NORD, Arch.Biochem.Biophys. 45,
469 (1953)
40. P.D.CLARK und F.F.NORD, Arch.Biochem.Biophys. 59,
269 (1955)
41. MASATO TANABE, HARU SETO und LeROY JOHNSON,
J.Am. Chem.Soc. 92, 2157 (1970)
42. K.KATO, Y.HIRATA und S.YAMAMURA, J.Chem.Soc. 1969,
1997
43. L.CAMARDA, L.MERLINI und G.NASINI, Phytochemistry 15,
537 (1976)
44. R.HÄNSEL, C.BEER und J.SCHULZ, Chem.Ber. 106, 3119
(1973)

45. R.O.GOTTSLIEB und P.Y.MASCARENHAS, *Phytochemistry* 16, 301 (1977)
46. GOHBARA MASATOSHI, HYEON SUONG-BE, SUZUKI AKINORI und TAMURA SABURO, *Agric.Biol.Chem.* 40, 1453 (1976)
Chem.Abstr. 85, 119306z
47. G.W.K.CAVILL, P.V.CLARK und F.B.WHITFIELD, *J.Austr.Chem.* 21, 2819 (1968)
48. MORI KENJI, *Agric.Biol.Chem.* 40, 1617 (1976),
Chem.Abstr. 88, 22090y
49. R.KAISER und D.LAMPARSKY, *Tetrahedron Lett.* 1976
1659
50. P.De CLERCQ und R.MIJNGHEER, *Bull.Soc.Chim.Belg.* 87, 495 (1978)
51. A.H.PRIESTAD, D.J.BONAVEDE und A.E.RÚVEDA
Phytochemistry 16, 1579 (1977)
52. L.VAN PUYVELDE, S.DUBE, E.UWIMANA, C.UWERA,
R.A.DOMMISSE, E.L.ESMANN, O.VAN SCHOOR und
A.J.VLIETNICK, *Phytochemistry* 18, 1215 (1979)
53. N.C.FRANKA und J.POLONSKY, *C.R.Acad.Sci.* 273,
439 (1971)
54. J.A.BIRCH und N.D.BUTLER, *J.Chem.Soc.* 1964, 4167
55. A.ALEMANY, C.MÁRQUEZ, C.PASCUAL und S.VALVERDE,
Tetrahedron Lett. 1979, 3583
56. R.TESCHE, K.WELMAR, G.WULFF und G.SNATZKE,
Chem.Ber. 105, 290 (1972)
57. J.R.HLUBEK und A.V.ROBERTSON, *Austr.J.Chem.* 20,
2199 (1967)
58. H.MEYER, *Liebigs Ann.Chem.* 1979, 484
59. H.MEYER, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3221

60. T.R.GOVINDACHARI, P.C.PARTHASARATHY und J.D.MODI,
Indian J.Chem. 10, 149 (1972)
61. P.J.CLARKE und P.J.PAULING, J.Chem.Soc., Perkin
Trans. 2, 1975, 368
62. A.G.McINNES, S.YOSHIDA und G.H.N.TOWERS,
Tetrahedron 21, 2939 (1965)
63. A.TSE und G.H.N.TOWERS, Phytochemistry 6, 149 (1967)
64. T.R.GOVINDACHARI, P.C.PARTHASARATHY, Tetrahedron
Lett. 1971, 3401
65. H.MEYER, Liebigs Ann.Chem. 1978, 337
66. G.M.STRUNZ, C.J.HEISSNER, MASATOSHI KAKUSHIMA und
M.A.STILLWELL, Can.J.Chem. 52, 825 (1974)
67. AKIRA TAKEDA, EIICHIRO AMANO und SADO TSUBOI,
Bull.Chem.Soc.Jap. 50, 2191 (1977)
68. D.SEEBACH und H.MEYER, Liebigs Ann.Chem. 1975, 2261
69. YASUO KIMURA, KENJI KATAGIRI und SABURO TAMURA,
Tetrahedron Lett. 1971, 3137, Agr.Biol.Chem. 36,
1925 (1972)
70. MORI KENJI, O.MASATSUGU und M.MANSANAO,
Tetrahedron Lett. 1976, 3173
71. R.M.CARLSON, A.R.OYLER und J.R.PETERSON,
J.Org.Chem. 40, 1610 (1975)
72. G.A.ELLESTAD, W.J.McGAHREN und M.P.KUNSTMANN,
J.Org.Chem. 37, 2045 (1972)
73. KIMURA YASUO, SUZUKI AKINORI, TAMURA SABURO, MORI
KENJI, ODA MASATSUGU. und MATSUI MASANO, Plant Cell.
Physiol. 18, 1177 (1977), Chem.Abstr. 88, 46225x
74. S.TAMURA, Y.KIMURA, T.INONE, A.HIROTA, K.KATAGIRI
und A.SUZUKI, Plant Growth Subst., Proc.Int.Conf.,
8th 1973 (Pub. 1974), 193, Chem.Abstr. 87, 130116z

75. P.JÖSSGANG und D.MOLHO, J.Chromatogr. 31, 375 (1967)
76. T.REFFSTRUP und P.B.BOLL, Acta Chem.Scand. B30, 613 (1976)
77. TOSHIO IZAWA und TERUAKI MUKAJYAMA, Chem.Lett. 1975, 161
78. N.C.FRANKCA, O.R.GOTTLIEB und A.M.SUAREZ, Phytochemistry 12, 1182 (1973)
79. P.ENGEL und W.NOWACKI, Z.Kristallogr. 136, 453 (1972)
80. F.WERNY und R.HÄNSEL, Naturwissenschaften 50, 355 (1963)
81. P.ENGEL und W.NOWACKI, loc.cit. 79) 136, 437 (1972)
82. F.HAHN, K.SOMORJAI, R.MITZKE und H.P.ZAHRADNIK, Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 199, 108 (1972)
83. H.ACHENBACH, W.KARL und W.REGEL Chem.Ber. 105, 2182 (1972)
84. H.ACHENBACH und H.HUTH, Tetrahedron Lett. 1974, 119
85. R.HÄNSEL und J.SCHULZ, Chem.Ber. 106, 570 (1973)
86. JAN DAHMEN, LARS GAWELL und KURT LEANDER, Acta chem.Scand B30, 297 (1976)
87. S.D.MILLS und W.B.TURNER, J.Chem.Soc. (C) 1967, 2242
88. WM.ROSENBROOK und R.E.CARNEY, Tetrahedron Lett. 1970, 1867
89. MASATO TANABE, MASAKAZU URAMOTO, TAKASHI HAMASAKI und LEWIS CARY, Heterocycles 5, 355 (1976)
90. R.HÄNSEL, A.PELTER, J.SCHULZ und C.HILLE, Chem. Ber. 109, 1617 (1976)
91. R.HÄNSEL und J.SCHULZ, Arch.Pharmaz. 312, 46 (1979)
92. F.BOHLMANN und M.GRENZ, Tetrahedron Lett. 1969 2413

93. SUICHI YAMAGIWA, HIROSHI KOSUGI und HISASHI UDA
Bull.Chem.Soc.Jap. 51, 3011 (1978)
94. G.FALSONE und E.A.NOACK, Liebigs Ann.Chem. 1976,
1009
95. K.H.HOLLENBEAK und M.E.KUEHNE, Tetrahedron 30,
2307 (1974)
96. K.TORSSELL und M.P.TYAGI, Acta Chem.Scand. B31,
297 (1977)
97. YAMAMOTO ISAO, SUIDE HARUO, TERUJI HEMMI und
YAMANO TOGO, Takeda Kenkyusho Ho 29, 1 (1970),
Chem.Abstr. 73, 52347v
98. R.H.EVANS, G.A.ELLESTAD und M.P.KUNSTMANN
US-Pat. U.S. 3,701,787 (Cl.260-343.5;C),
Chem.Abstr. 78, 27931b
99. S.MIZUBA, K.LEE und J.JIN, Can.J.Microbiol. 21,,
1781 (1975), Chem.Abstr. 84, 40545x
100. JIU JAMES, KRAYCHY STEPHEN, MIZUBA SETH,
US-Pat. U.S. 3,909,362 Sept. 1975,
Chem.Abstr. 84, 15689q
101. KEICHI FUKUYAMA, YUKITERU KATSUBE, AKIHIRO NODA,
TAKASHI HAMASAKI und YUICHI HATSUDA, Bull.Chem.
Soc.Jap. 51, 3175 (1978)
102. MASATO TANABE, TAKASHI HAMASAKI und DAVID THOMAS
J.Am.Chem.Soc. 93, 273 (1971)
103. S.LESAGNE und A.S.PERLIN, Can.J.Chem. 56, 2889 (1978)
104. A.ALEMANY, C.MÁRQUEZ, C.PASCUAL und S.VALVERDE,
Tetrahedron Lett. 1979, 3579
105. J.H.MOORE, T.P.MURRAY und M.E.MARKS, J.Agr.Food
Chem. 22, 697 (1974)
106. KAMISAKA SEIICHIRO, Plant.Cell.Physiol. 20, 583
(1979), Chem.Abstr. 91, 71771s

- 107.a) W.BORSCHKE und M.GERHARDT, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 47,
2902 (1914)
- b) W.BORSCHKE und C.K.BODENSTEIN,
loc.cit.107a) 62, 2515 (1929)
- c) W.BORSCHKE und W.PEITZSCH
loc.cit.107a) 63, 2414 (1930)
108. J.D.BU'LOCK und G.H.SMITH, J.Chem.Soc. 1960, 502
109. M.JULIA und J.BULLOT, C.R.Acad.Sci. 246, 3648
(1958)
110. M.JULIA und C.BINET DU JASSONNEIX, C.R.Acad.Sci.
253, 872 (1961)
111. J.L.BLOOMER, S.MUNIR, H.ZEIDI, J.T.STRPCZEWSKI,
C.S.BROSZ und L.A.GUDZYK, J.Org.Chem. 39, 3615
(1974)
112. E.M.F.FOWLER und H.B.HENBEST, J.Chem.Soc. 1950,
3642
113. D.G.F.R.KOSTERMANS, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 70,
79 (1951)
114. GIOACCHINO FALSONE und BERND SPUR, Liebigs Ann.
Chem. 1979, 751
115. MASAKO NAKAGAWA, MASAKATSU TONOZUKA, MICHIKO OBI,
MIDORI KIUCHI und TOHRU HINO, Synthesis 1974, 510
116. F.ZYMALKOWSKI, Katalytische Hydrierungen, F.ENKE
Verlag, Stuttgart 1965
117. M.J.D.VAN DAM und F.KÖGL, Rec.Trav.Chim. 83, 39 (1964)
118. R.B.WOODWARD, M.P.CAVA, W.D.OLLIS, A.HUNGER,
U.DAENIKER und K.SCHENKER, Tetrahedron 19, 247 (1963)
119. L.F.FIESER und M.FIESER, Reagents for Organic Synthesis
J.Wiley & SONS, New York-London-Sydney, 1967
120. H.ADKINS, Org.Synthesis 29, 29 (1949)
121. R.O.HUTCHINS und D.KANDASAMY, J.Am.Chem.Soc. 95,
6131 (1973)

122. R.O.HUTCHINS, D.HOKE, J.KEOGH und D.KOHARSKI, Tetrahedron Lett. 1969, 3495
123. A.F.BEECHAM, Tetrahedron Lett. 1972, 1669
124. A.F.BEECHAM, Tetrahedron 28, 5543 (1972)
125. E.J.COREY und M.G.BOCK, Tetrahedron Lett. 1975. 2643
126. C.PRETSCH und S.SIMON, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976
127. H.D.BECKEY, Principles of Field Ionisation and Field Desorption Mass Spectrometry, Pergamon Press, Oxford 1977
128. D.M.STOUT, T.TAKAYA und A.I.MEYERS, J.Org.Chem. 40, 563 (1975)
129. E.DOERING und W.E.McEWEN, J.Am.Chem.Soc. 73, 2104 (1951)
130. P.M.POJER und S.J.ANGYAL, Aust.J.Chem. 31, 1031 (1978)
131. Q.N.PORTER und J.BALDAS, J.Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, New York 1971
132. G.WULFF, G.RÖHLE und W.KRÜGER, Chem.Ber. 105, 1097 (1972)
133. W.KOENIGS und E.KNORR, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 34, 957 (1901)
134. R.B.CONROW und S.BERNSTEIN, J.Org.Chem. 36, 863 (1971)
135. N.K.KOCHETKOV, A.J.KHORLIN und A.F.BOCHKOR, Tetrahedron 1967, 693
136. GRZEGORZ GRYNKIEWICZ, Carbohydrate Research 53, C11-C12 (1977)

137. S.BITTNER und Y.ASSAF, Chem.Ind.(London) 1975, 281
138. O.MITSUNOBU und M.EGUCHI, Bull.Chem.Soc.Jap. 44, 3427 (1977)
139. L.D.HALL, Adv.Carbohydr.Chem. 19, 51 (1964)
140. W.WEINGES und K.KÜNSTLER, Liebigs Ann.Chem. 1977, 1053
141. R.L.WHISTLER und M.L.WOLFROM in Methods in Carbohydrate Chemistry Vol.II, S.215, Academic Press, New York-London, 1963.
142. G.ZEMPLÉN und E.PACSU, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 62, 1613 (1929)
143. F.COMPERNOLLE, Carbohydr.Res. 83, 135 (1980)
144. M.MIYASHITA, A.YOSHIKOSHI und P.A.GRIECO, J.Org.Chem. 42, 3772 (1977)
145. F.W.WEHRLI und T.NISHIDA, Fortsch.d.Chem.org. Naturst. 36, 174
146. G.SNATZKE, Angew.Chem. 80, 15 (1968)
147. G.SNATZKE, Privatmitteilung
148. D.L.J.CLIVE, Tetrahedron 1978, 1049
149. L.VAN PUYVELDE, A.KAYONGA, Afr.Med. 14, 925 (1975)
150. E.J.COREY und W.SUGGS, Tetrahedron Lett. 31, 2647 (1975)
151. L.A.CARPINO, J.Org.Chem. 35, 3971 (1970)
152. H.ACHENBACH, J.WÖRTH und B.RAFFELSBERGER, Org.Mass Spektrom. 10, 850 (1975)
153. J.MØLLER, T.REFFSTRUP und P.M.BOLL, Acta Chem. Scand. B31, 671 (1977)
154. E.J.COREY und W.T.BORDEN, Tetrahedron Lett. 1969, 313
155. E.BREITMAIER, G.BAUER, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S. 18, S. 37, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977

156. W.KIRMSE, G.BÜLOW und H.SCHEPP, Liebigs Ann. Chem. 691, 41 (1966)
157. L.CAGLIOTI und M.MAGI, Tetrahedron 19, 1127 (1963)
158. R.H.SHAPIRO, M.F.LIPTON, K.J.KOLONKO, R.L.BUSWELL und L.A.CAPUANO, Tetrahedron Lett. 1975, 1811
159. L.CAGLIOTI, G.CAINELLI, G.MAINA und A.SELVA, Gazz.Chim.Ital. 92, 309 (1962)
160. P.PINO und G.P.LORENZI, J.Org.Chem. 31, 329 (1966)
161. J.W.LEWIS und A.A.PEARCE, Tetrahedron Lett. 1964, 2039
162. J.M.COULTER, J.W.LEWIS und P.P.LYNCH, Tetrahedron 24, 4489 (1968)
163. G.L.LARSOA, E.HERNÁNDEZ, C.ALONSO und I.NIEVES Tetrahedron Lett. 1975, 4005
164. W.B.MOTHERWELL, J.Chem.Soc.,Chem.Comm. 1973, 935
165. G.HELMCHEN, Angew.Chem. 91, 64 (1979),
ibid. 91, 65 (1979); ibid. 91, 66 (1979)
166. SHUICHI YAMAGIWA, HITOSHI SATO, NOBUTO HOSHI
HIROSHI KOSUGI und HISASHI UDA, J.Chem.Soc.
Perkin Trans. 1, 1979, 570
167. M.A.UMBREIT und K.B.SHARPLESS, J.Am.Chem.Soc. 99,
5526 (1977)
168. D.SEEBACH, Synthesis 1969, 17
169. E.VEDEJS und P.L.FUCHS, J.Org.Chem. 36, 366 (1971)
170. M.BALLESTER, Chem.Rev. 55, 283 (1955)
171. E.J.COREY und A.VENKATESWARLU, J.Am.Chem.Soc. 94,
6190 (1972)
172. R.C.FUSON und N.THOMAS, J.Org.Chem. 18, 1762 (1953)

173. E.SANTANIELLO und A.MANZOCCHI, *Synthesis* 1977, 698
174. R.D.RIEKE und S.J.UHM, *Synthesis* 1975, 452
175. M.M.SOMMELET, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 29, 553 (1921)
176. R.HÄNSEL und A.PELTER, *Phytochemistry* 10, 1627 (1971)
177. S.KHEZERLU, *Dissertation*, Freiburg i.Br. 1972
178. A.PELTER, R.A.BAYATI, R.HÄNSEL, H.DINTER und B.BURKE, *Tetrahedron Lett.* 16, 1545 (1981)
179. P.POLLET und S.GELIN, *Tetrahedron* 34, 1453 (1978)
180. R.E.PARKER, *Chem. Rev.* 59, 737 (1959)
181. R.HÄNSEL, J.SCHULZ, A.PELTER, M.T.AYOUB und R.REINHARDT, *Z.Naturforsch.* 33b, 1020 (1978)
182. D.WALKER und J.D.HIEBERT, *Chem.Rev.* 67, 153 (1967)
183. R.HÄNSEL, J.SCHULZ, A.PELTER und M.T.AYOUB *Z.Naturforsch.* 34b, 1576 (1979)
184. E.D.BROWN und T.J.LILLEY, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* 1975, 39
185. S.DANISHEFSKY, P.I.SCHUDA, T.KITAHARA und S.J.ETHEREDGE, *J.Am.Chem.Soc.* 99, 6066 (1977)
186. W.C.STILL und M.J.SCHNEIDER, *J.Am.Chem.Soc.* 99, 948 (1977)
187. G.W.HOLBERT und B.GANEMS, *J.Am.Chem.Soc.* 100, 352 (1978)
188. J.COLONGE und G.POILANE, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1955, 953
189. R.M.CARLSON und A.R.OYLER, *Tetrahedron Lett.* 1974 2615
190. E.J.COREY, C.U.KIM, R.H.CHEN und M.TAKEDA, *J.Am.Chem.Soc.* 94, 4395 (1972)

191. H.LINDLAR, *Helv.Chim.Acta* 35, 446 (1952)
192. E.E.VAN TAMELEN und M.SHAMMA, *J.Am.Chem.Soc.* 76, 2315 (1954)
193. M.D.DOWLE und D.I.DAVIES, *Chem.Rev.* 1979, 171
194. W.E.BARNETT und W.H.SOHN, *J.Chem.Soc.,Chem. Commun.* 1972, 472
195. P.A.BARTLETT und J.MYERSON, *J.Am.Chem.Soc.* 100, 3950 (1978)
196. H.GÜNTHER, *NMR-Spektroskopie*, 1.Aufl., S.125, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
197. R.A.RAPHAEL, *J.Chem.Soc.* 1948, 1508
198. R.H.EVANS, G.A.ELLESTAD und M.P.KUNSTMANN, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1791
199. D.H.R.BARTON und J.F.KING, *J.Chem.Soc.* 1958, 4398
200. YAMAMOTO ISAO, SUIDE HARUO, HEMMI TERUJI, YAMANO TOGO, Takeda Kenkyusho Ho
Chem.Abstr. 73, 52347v
201. E.J.COREY und J.MANN, *J.Am.Chem.Soc.* 95, 6832 (1973)
202. S.HÜNIG und H.KIESSEL, *Chem.Ber.* 91, 380 (1958)
203. G.L.GRADY und H.G.KUIVILA, *J.Org.Chem.* 34, 2014 (1969)
204. H.G.KUIVILA, *Synthesis* 1970, 499
205. E.WINTERFELDT, W.KROHN und H.PREUSS, *Chem.Ber.* 99, 2572 (1966)
206. M.CERONI und U.SÉQUIN, *Tetrahedron Lett.* 39, 3703 (1979)
- 207.a) Y.IZUMI, I.CHIBATA und T.ITOH, *Angew.Chem.* 90, 187 (1978)
- b) K.OGURA, M.YAMASHITA und G.TSUCHIHASI, *Tetrahedron Lett.* 1976, 759

208. G.STORK und M.ISOBE, J.Am.Chem.Soc., 97, 6260 (1975)
209. K.MORI, Tetrahedron 30, 4223 (1974)
210. E.J.BOURNE, Adv.Carbohydr.Chem. 7, 137 (1952)
211. F.KORTE
Methodicum Chemicum, Bd.4, S.69, Georg Thieme
Verlag Stuttgart, New York 1980
212. U.SCHÖLLKOPF, Angew.Chem. 71, 260 (1959)
213. E.R.H.WALKER, Chem.Soc.Rev. 5, 23 (1976)
214. NUNG MIN YOON, CHWANG SIEK PAK und H.C.BROWN,
J.Org.Chem. 38, 2786 (1973)
215. T.DURST, Adv.Org.Chem. 6, 285 (1969)
216. L.H.SARETT, J.Am.Chem.Soc. 75, 422 (1953)
217. J.C.COLLINS, Tetrahedron Lett. 1968, 3363
- 218.a) J.G.MOFFATT, J.Am.Chem.Soc. 87, 5661 (1965)
und Can.J.Chem. 49, 2755 (1971)
- b) J.D.ALBRIGHT, J.Org.Chem. 30, 1107 (1965)
219. R.W.BINKLEY, J.Org.Chem. 42, 1216 (1977)
220. O.ISLER, H.GUTMANN, M.MONTAVON, R.RUEGG, G.RYSER
und P.ZELLER, Helv.Chim.Acta 40, 1242 (1957)
221. A.S.ARORA und J.K.UGI in Methoden der organischen
Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl. Bd.V, S.729,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
222. W.KIRMSE und R.F.KILIAN, loc.cit. 221), S.634
223. Autorenkollektiv Organikum, 4.Aufl., S.369,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964
224. M.CARMACK und C.J.KELLEY, J.Org.Chem. 33, 2171 (1968)
225. H.C.BROWN und R.L.SHARP, J.Am.Chem.Soc. 90, 2915
(1968)
226. L.F.FIESER und M.FIESER, Reagents for Organic
Synthesis, Bd.1, S.199, J.Wiley & SONS, New York-
London-Sydney, 1967

- 227. H.VOLZ und H.HETTEL, Chem.Ztg. 101, 359 (1977)
- 228. M.BAUMANN und W.HOFFMANN, Synthesis 10, 681 (1977)
- 229. H.J.BESTMANN, W.STRANSKY und O.VOSTROWSKY,
Chem.Ber. 109, 1694 (1976)
- 230. H.BUDZIKIEWICZ, C.D.DJERASSI und D.H.WILLIAMS,
Structure Elucidation of Natural Products by
Mass Spectrometry, Vol.II, p.228, Holden-Day Inc.,
San Francisco 1964
- 231. K.NAKANISHI, Infrared Absorptions Spectroscopy,
Holden-Day, San Francisco 1962
- 232. R.N.JONES, C.L.ANGELL, T.ITO und R.J.D.SMITH,
Can.J.Chem. 37, 2007 (1959)
- 233. H.GÜNTHER, loc.cit. 196) S. 212
- 234. E.J.COREY und E.A.BROGER, Tetrahedron Lett. 1969,
1779
- 235. E.FISCHER und B.HELPERICH, Liebigs Ann.Chem. 383,
71 (1911)
- 236. Autorenkollektiv Organikum, loc.cit. 223) S. 432
- 237. V.WOLF, Chem.Ber. 86, 735 (1953)
- 238. W.STEGLICH, Angew.Chem. 81, 1001 (1969)
- 239. H.C.J.OTTENHEIJM und J.H.M.DE MAN, Synthesis 1975,
163
- 240. U.WANNAGAT und H.NIEDERPRÜM, Chem.Ber. 94, 1540
(1961)
- 241. E.STAHL, Dünnschichtchromatographie, 2.Aufl., S.817,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967
- 242. H.ANKE, Privatmitteilung

Lebenslauf

Name: Witzke, Joachim

Geburtstag 31. Juli 1946
und -ort: Altheim Krs. Landshut/Ndbay.

Familienstand: Verheiratet

Schul Ausbildung:

1952 - 1959 Volksschule Altheim/Ergolding
1959 - 1962 Realschule Landshut

Berufsausbildung: Chemielaborantenlehre
Firma Merk & Cie., Landshut

Studium:

1966 - 1969 Ingenieur-Studium, Fachrichtung
Chemie, am Ohm-Polytechnikum
in Nürnberg

Berufstätigkeit:

Febr. 1969 - als Chemie-Ingenieur bei der
Okt. 1970 GÜDECKE AG, Freiburg, im
Direktionsbereich Forschung
und Entwicklung.
Organische Synthese im Rahmen
der Verfahrensentwicklung.

Studium:

Okt. 1970 - Chemie-Studium an der Universität
Juni 1975 Freiburg i.Br., mündl. Diplom-
Hauptprüfung;
Okt. 1975 - Diplomarbeit: Synthese des Flexi-
Mai 1976 rubindimethylethers.

Promotion:

Febr. 1977 - Anfertigung der vorliegenden Arbeit:
Dez. 1980 Synthesen biologisch aktiver Natur-
stoffe vom ~~a~~-Pyron- und Butenolid-Typ
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H.
Achenbach.



